Фармакология нейротропных средств

ЛЕЙПЦИГ • 1965

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

(Сборник, посвященный 70-летию действительного члена АМН СССР профессора С. В. Аничкова)

Под редакцией действительного члена
АМН СССР профессора Д. А. БИРЮКОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ЛЕНИНГРАД
1963

*ИЗДАНИЕ КНИГИ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ
АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР*

Издание рассчитано на фармакологов и клиницистов. Книга посвящена изучению новых средств, производных имидазол-дикарбоновых кислот, аминоалкиловых эфиров бензиловой кислоты, полиалкилпиперидинов и др., влияющих на функции центральной и периферической нервной системы. В ряде статей обсуждаются вопросы изыскания и оценки транквилизаторов и других лекарств нового типа действия. В сборнике, помимо статей советских авторов, помещены работы ряда зарубежных ученых.

Замеченные опечатки

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
43	7 снизу	метиленовой	метильной
54	формулы (I) и (II)	$(C_6H_5)_2CH\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{C}OOCHCH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ (I) $(C_6H_5)_2C\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{(OH)}COOCHCH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$. (II)	$(C_6H_5)_2CHCOOC\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{H}CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$; (I) $(C_6H_5)_2C(OH)COOC\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{H}CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ (II)
55	формула (IV)	$(C_6H_5)_2C(OH)COOC\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{H}_2CH(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ (IV)	$(C_6H_5)_2C(OH)COOC\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{H}_2CHN(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ (IV)
56	в таблице графа 2, 6 сверху	$CH_2C(CH_3)NHC_3H_7$ — изо	$CH_2C(CH_3)_2NHC_3H_7$ — изо
69	в таблице графа 2, 1 сверху	1 (5 мг/кг)	1 (25 мг/кг)
101	в таблице графа 2, 3 сверху	612,3	512,3
106	в таблице графа 4, 6 снизу	CH_3	CH_3O
106	в таблице последняя графа, 8 снизу	3,48	8,48
106	в таблице графа R_3, 4 снизу	(формула отсутствует)	CH_3O
118	в таблице графа 4, 4 сверху	—	2
128	9 сверху	менорагии	менорралгии
174	9 сверху	кислоты (IV) кото-	кислоты (IV).
174	над формулой (V)	W-диэтиламинобутирофеном (V)	ω-диэтиламинобутирофенон (V).
185	7, 9, 10, 16, 18 сверху	органич. химии	кото- общей химии

ПОД РЕД. Д. А. БИРЮКОВА

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие. *Бирюков Д. А.* 3
К 70-летию С. В. Аничкова. *Карасик В. М.* 5

Изыскание и изучение новых нейротропных средств преимущественно центрального действия

Проницаемость гемато-энцефалического барьера для холинолитиков, содержащих четвертичный азот. *Александрова А. Е.* 9
Анализ влияния производных имидазолдикарбоновых кислот на корково-подкорковые взаимоотношения. *Бородкин Ю. С.* и *Алликметс Л. Х.* 13
Функционально-морфологические исследования действия нейротропных средств. *Вальдман А. В.* 31
Фармакологическое действие производных гомофенотиазина и гомоакридана. *Вотава З.* и *Метышева И.* 43
Исследование порога электрошока. *Гейманс К., Делануа А., Шепдрайер А.* и *Пьет* 48
Изыскание новых холинолитических веществ с преимущественным действием на центральную нервную систему и ряду аминоалкиловых эфиров бензиловой кислоты. *Голиков С. Н.* и *Кузнецов С. Г.* 53
Периодическая деятельность пустого желудка и центральная нервная система. *Гречишкин Л. Л.* 60
Экспериментальное и клиническое изучение центральных холинолитиков. *Денисенко П. П.* 67
Влияние нейротропных средств на трофические процессы. *Заводская И. С.* . . 86
Влияние фенамина и его нового производного — препарата ИЭМ-366 — на течение экспериментальной гиперхолестеринемии у белых мышей и крыс. *Исаченко В. Б.* и *Хараузов Н. А.* 95
β-аминокетоны — новая группа транквилизирующих средств. *Кнолл И.* 105
Клиническая оценка некоторых транквилизаторов, применяемых в Польше. *Кубиковский П.* 110
Влияние меридила и некоторых холинолитиков на условнорефлекторную деятельность собак. *Купалов П. С.* и *Селиванова А. Т.* 114
Влияние нейротропных веществ на эндокринные железы (краткий обзор работ, выполненных под руководством проф. С. В. Аничкова). *Поскаленко А. Н.* 121
Фармакологическое изучение коридалиса β-тетрагидропальматина. *Сюй Бин* и *Цзинь Го-чжан* 126
Влияние некоторых веществ типа транквилизаторов на моноаминооксидазу и на аксонрефлекс после введения гистамина. *Шмагель О., Рышанек К., Бишек В., Войтеховский М.* и *Шмагелова Р.* 138

Изыскание и изучение новых нейротропных средств преимущественно периферического действия

Роль симпатической нервной системы в реакциях организма на действие ионизирующих излучений при предварительном введении радиозащитных средств. *Арбузов С. Я.* 143

Влияние сердечных глюкозидов и их аглюконов на синокаротидные химиорецепторы. *Асратян С. Н.* 154

О комбинированном действии резерпина с гексонием и дигидроэрготоксином. *Безрук П. И., Оболенцева Г. В.* и *Хаджай Я. И.* 157

Фармакологический анализ химической чувствительности каротидных клубочков. *Крылов С. С.* 161

К вопросу о механизме действия местных анестетиков. *Кудряшова Н. И., Хромов-Борисов Н. В.* 171

О значении pH среды для холинолитического и холиномиметического действия некоторых третичных аминов и четвертичных аммониевых соединений. *Михельсон М. Я.* и *Фруентов Н. К.* 186

К вопросу о действии некоторых нейротропных веществ на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. *Мельникова Т. А. и Зозуля Р. Н.* 197

К фармакологии некоторых оптически активных стереоизомеров. *Мотовилов П. Е.* 206

Влияние фемеразола (3-метил-5-фенил пиразола) на действие анальгезирующих средств. *Першин Г. Н.* и *Новицкая Н. А.* 210

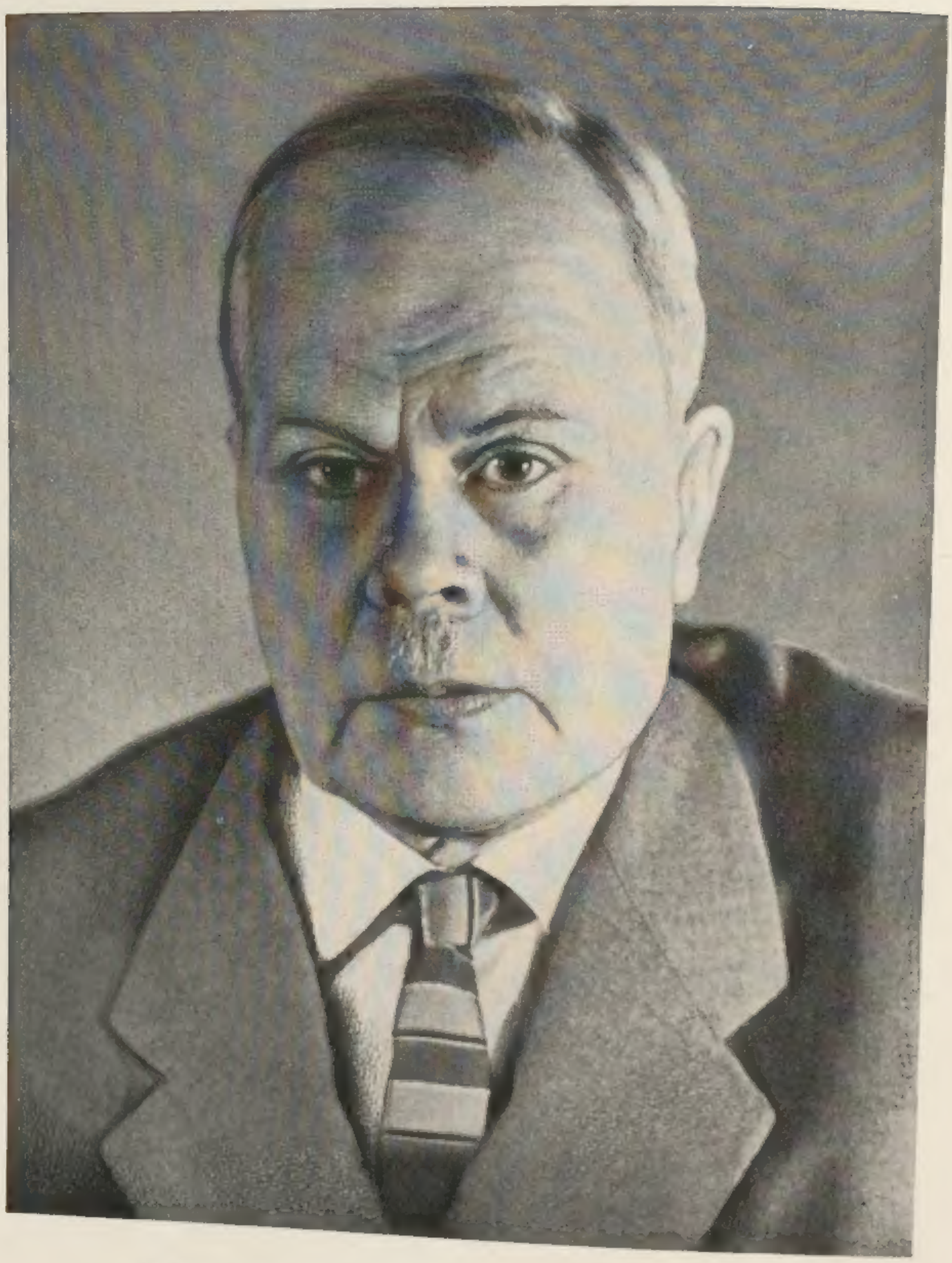
Об особенностях действия парамиона. *Подлесная А. И.* 215

Фармакологический анализ трофического влияния симпатической иннервации на скелетную мускулатуру. *Стройков Ю. Н.* 219

Экспериментальные исследования по фармакологии ганглиолитиков—производных полиалкилпиперидинового ряда. *Черкес А. И., Домбровская А. М., Крементуло В. А.* и *Тихоненко В. М.* 230

Приложения 246

ена
ми-
др.,
мы.
ров
вет-



Действительный член АМН СССР профессор
СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ АНИЧКОВ

ПРЕДИСЛОВИЕ

В разностороннем творческом облике Сергея Викторовича Аничкова наиболее ярко выступают черты на редкость цельного в своих исканиях исследователя. Несмотря на очень большое количество работ, принадлежащих его перу, всякий, кто прочтет их, без труда увидит, что, невзирая на разнообразие методических приемов исследований или различие объектов наблюдения, можно проследить ту основную линию, ведущую идею, которая одушевляла в самые разные периоды работы его эксперименты.

Эти идеи восприимчивый юношеский мозг студента С. В. Аничкова жадно впитал еще в раннюю пору его работы в лаборатории И. П. Павлова в 1912 г.

Творческая деятельность С. В. Аничкова оказалась во многом связанной с нейрофармакологией, ставшей неотъемлемой частью павловской физиологии и фармакологии. Не преувеличивая, можно сказать, что почетная выдающаяся роль в разработке нейрофармакологии принадлежит ее основоположнику С. В. Аничкову.

Поэтому не удивительно, что в сборнике, посвященном 70-летию С. В. Аничкова, вопросам нейрофармакологии уделено основное внимание.

Нейротропные средства представляют собой обширный и очень важный раздел современной фармакологии. Этот раздел непрерывно пополняется новыми средствами и новыми сведениями о действии нейротропных веществ, направленном как на различные отделы нервной системы, так и опосредованно на разные функции организма.

Большое внимание уделено в сборнике центральным нейротропным веществам, особенно тем, которые принадлежат к группе так называемых транквилизаторов — веществ, получивших за последнее время особенно большое значение.

К работам этой группы относятся статьи И. Кнолла (Венгрия), П. Кубиковского (Польша), З. Вотава (Чехословакия), О. Шмагель с сотрудниками (Чехословакия), П. П. Денисенко, С. Н. Голикова и А. Е. Александровой. Эти статьи особенно близко связаны с направлением работ С. В. Аничкова и его сотрудников, выполненных в течение последних лет.

Некоторые из статей посвящены очень актуальному вопросу о механизме и локализации действия центральных нейротропных средств. К таким работам относятся статьи П. С. Купалова с сотрудниками, А. В. Вальдмана, статья Ю. С. Бородкина и Л. Х. Алликметса.

Начиная с 1935 г. интерес С. В. Аничкова все более сосредотачивается на проблемах регуляции деятельности органов. Здесь прежде всего следует назвать выдающуюся серию его работ по систематическому анализу химической чувствительности

каротидного синуса. В исследованиях С. В. Аничкова по фармакологии синусо-каротидной зоны мы снова встречаем павловские идеи о воздействии фармакологических веществ на рецепторные образования. Ученик талантливо развивал идеи учителя. Эти блестящие в теоретическом, методическом и научно-практическом отношении работы не только закрепили приоритет С. В. Аничкова в мировой литературе по этому вопросу, но и принесли ему широкую известность в нашей стране и за рубежом.

Статьи С. С. Крылова и С. Н. Асратяна, посвященные фармакологии каротидных химиорецепторов, представляют результаты дальнейшей разработки этих вопросов. В сборнике помещены также статьи по фармакологии чувствительных нервных окончаний, т. е. местноанестезирующих средств (Н. И. Кудряшова и Н. В. Хромов-Борисов), а также веществ «медиаторного» действия, т. е. веществ, влияющих на периферические синапсы. Это работы М. Я. Михельсона с сотрудниками, А. И. Черкеса с сотрудниками (Киев), П. И. Безрук, Г. В. Оболенцевой, Я. И. Хаджай (Харьков) и Ю. Н. Стройкова.

Весьма важным разделом исследований школы С. В. Аничкова являются работы, посвященные изучению влияния нейротропных веществ на эндокринные железы и на трофические процессы.

Физиология и патология располагают многочисленными данными о влиянии нервной системы на трофику исполнительных органов. Влияние же фармакологических веществ на трофические процессы посредством их действия на нервную систему до сих пор изучено мало.

Между тем, возможность такого влияния и использование его для лечебного воздействия на дистрофические процессы очевидна.

В обзоре работ своей школы по нейрофармакологии С. В. Аничков писал: «В итоге наших работ по нейрофармакологии следует заключить, что нейротропными средствами можно направленно влиять на самые различные функции организма. Это положение никак не исключает возможности прямого влияния на функции исполнительных органов фармакологическими агентами, действующими на них избирательно. Несомненно, что такое прямое избирательное действие дает даже более выраженную картину, по сравнению с косвенным действием через нервную систему. Очевидно, в тех случаях, когда в этиопатогенезе патологического процесса решающую роль играет нарушение нервной регуляции, т. е. при так называемых нейрогенных заболеваниях, нейротропные вещества приобретают первенствующее лечебное значение».

К проблеме косвенного влияния нейротропных средств на различные функции организма относится ряд работ: статья А. Н. Поскаленко, посвященная влиянию нейротропных средств на функцию эндокринных желез, И. С. Заводской — на трофические процессы, В. Б. Исаченко и Н. А. Хараузова — на экспериментальную холестеринемию, Т. А. Мельниковой — на секрецию поджелудочной железы, Л. Л. Гречишкина — на периодическую деятельность желудка.

Наряду с тематически подобранными статьями редакционная коллегия сочла правильным поместить некоторые статьи крупных ученых, пожелавших выразить свое уважение юбиляру.

Д. А. Бирюков

К 70-ЛЕТИЮ С. В. АНИЧКОВА

В. М. Карасик

С. В. Аничков является одним из первых отечественных фармакологов, получивших перед занятием самостоятельной кафедры высококвалифицированную подготовку по специальности. Уже в последние десятилетия прошлого века было признано, что фармакология должна преподаваться, как экспериментальная дисциплина, но в течение долгого времени в руководстве соответствующими кафедрами не было должной преемственности. Поэтому при конкурсах на эти кафедры чаще всего предпочитались представители других отраслей экспериментальной медицины: среди них легче было найти достойных конкурентов. При их избрании рассчитывали на то, что молодой талантливый патолог, физиолог или биохимик быстро сумеет переквалифицироваться и стать достойным представителем экспериментальной фармакологии. Так, в первые десятилетия нашего века многие кафедры фармакологии занимались учениками крупнейшего патолога В. В. Пашутина (Н. П. Кравков, А. А. Лихачев, П. П. Авроров), учениками великого И. П. Павлова (В. Н. Болдырев, И. С. Цитович, В. В. Савич) и др.

Первая и наиболее выдающаяся отечественная фармакологическая школа была создана Н. П. Кравковым из сотрудников, которые заняли впоследствии кафедры фармакологии: В. И. Березин, С. В. Аничков, Г. Л. Шкавера, М. П. Николаев, А. И. Кузнецов. Несомненным преимуществом С. В. Аничкова было то, что он испытал влияние других фармакологов: будучи студентом он работал у В. Н. Болдырева (кафедра фармакологии Казанского университета), был ассистентом у Н. П. Кравкова (кафедра фармакологии Военно-медицинской академии), затем у А. А. Лихачева (кафедра фармакологии 1-го Ленинградского медицинского института), неоднократно бывал в заграничных командировках, посещал как научные съезды, так и лаборатории.

В 1962 г. исполнилось не только семьдесят лет со дня рождения Сергея Викторовича, но и 50 лет со дня опубликования им первой его работы, которую он выполнил, будучи студентом, в фармакологической лаборатории И. П. Павлова в Военно-медицинской академии.

В 1924 г. после смерти Н. П. Кравкова Сергей Викторович занял кафедру своего учителя и работал на ней в течение ряда лет. В 1945 г. он стал руководить кафедрой фармакологии 2-го Ленинградского медицинского института, ныне именуемого Ленинградским санитарно-гигиеническим. В 1948 г. в ИЭМ АМН СССР был вновь организован отдел фармакологии (который был закрыт в 1936 г. после смерти руководившего им. В. В.Савича), и С. В. Аничков возглавляет его уже около пятнадцати лет.

С широтой и разнообразием тематики научных исследований Сергея Викторовича можно познакомиться по прилагаемому списку опубликованных им работ. Назовем все же основные группы последних:

1. Работы по изучению периодической деятельности пищеварительного тракта при голодании. Они начаты в лаборатории В. Н. Болдырева, который открыл эту деятельность на собаках и предложил Сергею Викторовичу изучить ее на человеке (С. В. Аничков изучал ее главным образом на самом себе); далее эта работа продолжена в лаборатории А. А. Лихачева и выполняется учениками Сергея Викторовича в последние годы, причем «периодическая деятельность» используется уже в качестве теста на функции центральной нервной системы, регулирующие эту деятельность.

2. Серия работ на изолированных органах, начатая в лаборатории Н. П. Кравкова: изучение фармакологических реакций сосудов пальцев человека, сердца, надпочечников, отрезков кишечника и пр.

3. Большая серия работ по изучению фармакологических воздействий на химиорецепторы каротидного синуса и возникающих в зависимости от этих воздействий разнообразных рефлекторных реакций.

4. Серия работ по токсикологии боевых отравляющих веществ (Сергей Викторович редактировал два сборника «Дифосген» и «Иприт», составленные из статей, излагающих исследования, выполненные под его руководством в начале 30-х гг.).

5. Большая серия работ последних 15 лет, посвященная фармакологии нервной системы. Здесь особо следует отметить, что Сергей Викторович выделил две группы холинергических систем: М — мускариночувствительные и Н — никотиночувствительные; им же выделена группа холинолитиков преимущественно центрального действия. Многие из этих работ выполнены с использованием методов условных рефлексов и электроэнцефалографии.

Вновь организованный в 1948 г. в ИЭМ АМН СССР отдел фармакологии вначале состоял из двух лабораторий: лаборатория общей и частной (зав. — С. В. Аничков) фармакологии. Первая существовала около десяти лет и была реорганизована. Затем была организована лаборатория лекарственного синтеза (зав. — чл.-корр. АМН СССР Н. В. Хромов-Борисов), которая в течение нескольких лет своего существования синтезировала большое число новых соединений, из которых целый ряд уже вошел в общемедицинскую практику. Третья лаборатория отдела — лаборатория экспериментальной фармакотерапии (зав. — проф. Н. А. Хараузов). Отдел за время своего существования значительно вырос, имеет шесть старших, двенадцать младших научных сотрудников и восемь старших лаборантов. Отдел является хорошо оборудованной базой фармакологических исследований, в которой и работают многие научные работники, приезжающие из различных республик нашего Союза и из стран народной демократии.

В 1946 г. Сергей Викторович был избран членом-корреспондентом, а в 1950 г. — действительным членом АМН СССР. Он занимает ряд выборных мест в различных научных обществах, является почетным председателем Всесоюзного фармакологического общества и вице-президентом Международного объединения фармакологов.

Друзья и ученики желают юбиляру надолго сохранить присущие ему жизнерадостность, а равно настойчивость в достижении поставленных перед собой организационных и научных задач.

ИЗЫСКАНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

ПРОН
ДЛЯ ХО

Из кафедр
С. В. Анич

К на
щий, что
третичны
ность об
зает (Кр
cutz, 194
a. al., 19
Большин
ствия че
этих ве
Иккле, ф
щий тре
интернеи
азот, пр
интернеи
усилива
Э. В
способно
соответс
стему, п
ществ м
литическ
в толуо
атом аз
лили ав
содержа
ствия п
барьер.
Оди
четверт
воду, чт
централ

ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ДЛЯ ХОЛИНОЛИТИКОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ АЗОТ

А. Е. Александрова

Из кафедры фармакологии ЛСГМИ (зав. кафедрой — действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков) и кафедры фармакологии и фармации ВМОЛА им. С. М. Кирова (зав. кафедрой — проф. С. Я. Арбузов)

К настоящему времени накопился большой материал, показывающий, что при переводе азотсодержащих холинолитических веществ из третичных в четвертичные их периферическая холинолитическая активность обычно усиливается, а центральная — резко ослабевает или исчезает (Крум-Браун и др.— Crum-Braun a. al., 1869; Ишшекутц — Issecutz, 1948; Дальбом и др.— Dahlbom a. al., 1953; Лонго и др.— Longo a. al., 1954; Э. В. Зеймаль, М. Я. Михельсон и Р. С. Рыболовлев, 1957). Большинство авторов причину резкого ослабления центрального действия четвертичных холинолитиков видят в понижении проникновения этих веществ через гемато-энцефалический барьер. Так, по данным Икклс, Фэтт и Котетсу (Eccles, Fatt a. Kotetsu, 1954), эзерин, содержащий третичный азот, при внутривенном введении усиливал разряды интернейронов спинного мозга. Прозерин, содержащий четвертичный азот, при внутривенном введении не оказывал влияния на разряды интернейронов. Однако при непосредственном введении в мозг он также усиливал разряды в этих нейронах.

Э. В. Зеймаль, М. Я. Михельсон и Р. С. Рыболовлев, считая, что способность веществ растворяться в липоидах может в какой-то мере соответствовать их способности проникать в центральную нервную систему, провели опыт по изучению распределения холинолитических веществ между толуолом и водой. Опыты показали, что 95—99% холинолитического вещества, содержащего третичный атом азота, переходят в толуол. Холинолитические же вещества, содержащие четвертичный атом азота, почти целиком остаются в водной фазе. Эти данные позволили авторам прийти к заключению, что холинолитические вещества, содержащие четвертичный атом азота, не оказывают центрального действия потому, что они не проникают через гемато-энцефалический барьер.

Однако Е. В. Чайковская (1960), изучая центральное действие четвертичных производных спазмолитина (дифацила), приходит к выводу, что у указанных веществ ослабляется действие на высшие отделы центральной нервной системы, а действие их на дыхательный центр

даже усиливается. Автор считает, что причиной ослабления некоторых центральных эффектов четвертичных холинолитиков является не различная степень проницательности гемато-энцефалического барьера для третичных и четвертичных холинолитиков, а разная структура холинорецепторов центральной нервной системы на разных ее уровнях.

В настоящей работе была изучена проницаемость через гемато-энцефалический барьер амизила (бенактизин, амитакон, парасан, эстер 22, ВИН-5606), спазмолитина (дифацил, тразентин) и их четвертичных производных (*J*-этилатов).

Ставились опыты с перфузией мозговых желудочков уретанизированных кошек по методу Головина—Фельдберга. Зубным бором просверливали отверстие в черепе кошки (1,5 *см* кзади от лобно-теменного шва и 1 *см* латеральнее от сагиттального шва). Метчиком в костном отверстии делали нарезку и ввинчивали соответствующую канюлю. Появление жидкости в канюле свидетельствовало о том, что кончик канюли вошел в боковой желудочек. В большую мозговую цистерну вводили вторую канюлю. В первую канюлю, вставленную в боковой желудочек, вводили рингер-локковскую жидкость, которая насыщалась кислородом и имела постоянную температуру, равную 38°. Для создания постоянной температуры использовали ультратермостат. Жидкость вводили со скоростью 5—6 капель в минуту. Перфузионную жидкость, вытекающую из канюли, вставленной в большую мозговую цистерну, собирали в течение 30 *мин* после внутрикаротидного введения изучаемых веществ. Затем определяли холинолитическую активность перфузата на изолированном по Штраубу сердце лягушки.

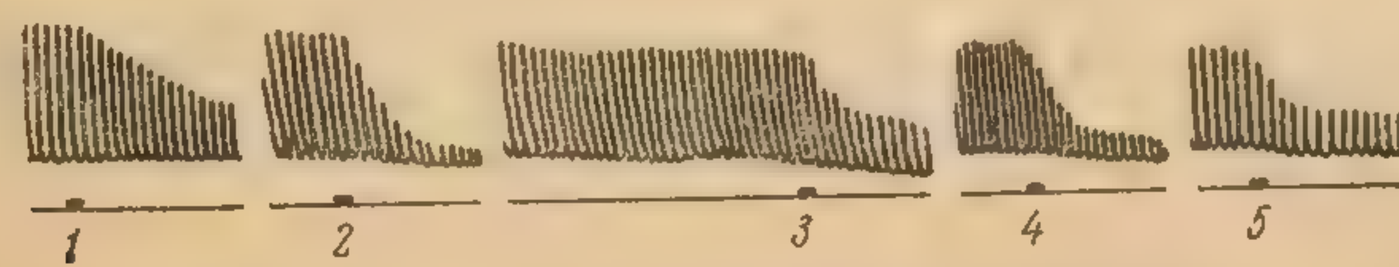
Предварительно определяли холинолитическую активность каждого изучаемого препарата на изолированном по Штраубу сердце лягушки по схеме, описанной Н. Я. Лукомской (1957). Опыты ставили следующим образом. В канюлю вливали на 30 *сек* раствор ацетилхолина в разведении $1 \cdot 10^{-8}$. Отмечали изменения сокращений сердца. Затем в течение 5 *мин* производили отмывание, после чего канюлю заполняли раствором ацетилхолина в концентрации, в 2 раза крепче первоначальной ($2 \cdot 10^{-8}$), и получали эффект, приблизительно вдвое более сильный. Если такой прямой, пропорциональной зависимости между концентрацией и эффектом не наблюдалось, то это сердце исключали из опыта. После пятиминутного отмывания в канюлю вливали на 2 *мин* раствор исследуемого препарата. Затем его отсасывали и без отмывания тотчас же приливали раствор ацетилхолина в концентрации $2 \cdot 10^{-8}$. Для каждого исследуемого вещества находили концентрацию, после воздействия которой ацетилхолин в разведении $2 \cdot 10^{-8}$ давал такой же эффект, как ацетилхолин в разведении $1 \cdot 10^{-8}$ до воздействия холинолитиком. Другими словами, для каждого вещества находили концентрацию, которая на 50% ослабляла отрицательный инотропный эффект ацетилхолина на сердце лягушки.

Было обнаружено (5 опытов), что амизил ослаблял отрицательный инотропный эффект ацетилхолина в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ на 50% (рисунок). *J*-этилат амизила подобный эффект вызывал в концентрации $1 \cdot 10^{-10}$ (5 опытов), т. е. четвертичное производное амизила на

холинореактивные системы сердца лягушки действовало в 100 раз сильнее своего третичного аналога.

Спазмолитин в разведении $2 \cdot 10^{-9}$ (4 опыта) предупреждал на 50% ацетилхолиновое угнетение сердечных сокращений, а его четвертичное производное (*J*-этилат спазмолитина)—в разведении $1 \cdot 10^{-11}$ (4 опыта), т. е. четвертичное производное спазмолитина действовало на холинореактивные системы сердца лягушки в 200 раз сильнее спазмолитина.

После того, как была определена холинолитическая активность каждого препарата, переходили к опытам с перфузией мозговых желудочков и к исследованию перфузата. Вводя разные дозы испытуемых веществ в общую сонную артерию, находили такую дозу, при которой в перфузате холинолитического вещества оказывалось такое количество,



Изолированное сердце лягушки (по Штраубу).

1 — канюля заполнена раствором ацетилхолина в разведении $1 \cdot 10^{-8}$; *2* — канюля заполнена раствором ацетилхолина в разведении $2 \cdot 10^{-8}$; *3* — канюля заполнена раствором ацетилхолина в разведении $2 \cdot 10^{-8}$ после двухминутного воздействия раствором амизила в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$; *4* — канюля заполнена раствором ацетилхолина в разведении $2 \cdot 10^{-8}$; *5* — канюля заполнена раствором ацетилхолина в разведении $1 \cdot 10^{-8}$.

которое на 50% ослабляло отрицательный инотропный эффект ацетилхолина на сердце лягушки. Для амизила такой дозой оказались 5 *мг/кг* (5 опытов), а для *J*-этилата амизила — 0,2 *мг/кг* (4 опыта), т. е. в 25 раз меньшая в сравнении с амизилом. Однако холинолитическая активность на сердце лягушки у *J*-этилата амизила в 100 раз сильнее, чем у амизила, следовательно, четвертичное производное (*J*-этилат амизила) в 4 раза слабее амизила проникает через гемато-энцефалический барьер.

Спазмолитин обнаруживается в перфузионной жидкости в концентрации, которая на 50% ослабляла отрицательный инотропный эффект ацетилхолина на сердце лягушки, при введении его в общую сонную артерию в дозе 4 *мг/кг* (4 опыта), а его четвертичное производное (*J*-этилат спазмолитина) — в дозе 0,1 *мг/кг* (4 опыта), т. е. в дозе, в 40 раз меньшей. Но так как холинолитическая активность *J*-этилата спазмолитина на сердце лягушки в 200 раз больше, чем у спазмолитина, то, следовательно, *J*-этилат спазмолитина в 5 раз слабее спазмолитина проникает через гемато-энцефалический барьер.

Обсуждение результатов. В ранее проведенных нами опытах (А. Е. Александрова, 1962) было показано, что четвертичные производные амизила и спазмолитина при введении их в позвоночную артерию действуют на дыхательный и сосудодвигательный центры в 4—5 раз слабее, чем соответствующие третичные соединения. При введении же исследуемых веществ интрацистернально и непосредственно в четвертый мозговой желудочек соединения, содержащие и третичный, и четвертичный атомы азота, действовали в одинаковых дозах.

При сопоставлении данных настоящей работы с материалами, касающимися действия веществ на дыхательный и сосудодвигательный центры, становится очевидным, что изученные нами четвертичные производные амизила и спазмолитина при введении их в сосудистое русло действуют слабее на дыхательный и сосудодвигательный центры потому, что они в 4—5 раз слабее проникают через гемато-энцефалический барьер.

Наши данные, касающиеся того, что соединения, содержащие четвертичный атом азота, действуют на холинореактивные системы сердца лягушки в 100—200 раз сильнее соединений, содержащих третичный атом азота, согласуются с широко известным представлением об усилении действия на холинореактивные системы при переходе от третичных к четвертичным аминам. Однако, по-видимому, нельзя говорить о том, что усиление действия на холинореактивные системы при переходе к четвертичным соединениям является общей закономерностью для всех холинореактивных систем. Полученные в нашей работе данные о действии четвертичных холинолитиков на центры продолговатого мозга показывают, что при введении исследуемых веществ интрацистерально и непосредственно в четвертый мозговой желудочек (минуя гемато-энцефалический барьер) соединения, содержащие четвертичный атом азота, действуют на холинореактивные системы продолговатого мозга не сильнее, а так же, как и соответствующие соединения, содержащие третичный азот.

Выводы

1. Четвертичное производное амизила (*J*-этилат амизила) на холинореактивные системы сердца лягушки действует в 100 раз сильнее амизила.

2. Четвертичное производное спазмолитина (*J*-этилат спазмолитина) на холинореактивные системы сердца лягушки действует в 200 раз сильнее спазмолитина.

3. *J*-этилат амизила в 5 раз слабее амизила проникает через гемато-энцефалический барьер.

4. *J*-этилат спазмолитина в 4 раза слабее спазмолитина проникает через гемато-энцефалический барьер.

ЛИТЕРАТУРА

Александрова А. Е. Фармакол. и токсикол., 1962, 6, 672—678.
Головин А. П. Бюлл. экспер. биол., 1948, 1, 68—70.
Зеймаль Э. В., Михельсон М. Я. и Рыболовлев Р. С. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, 1957, 424.
Лукомская Н. Я. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, 1957, 189.
Чайковская Е. В. Фармакол. и токсикол., 1960, 2, 113.
Crum-Brown A. a. Fraser T. R. Trans. Roy. Soc. Edinbourgh., 1869, 25, 693—739.
Dahlbom R. a. oth. Acta Pharmacol. Toxicol., 1953, 9, 163.
Eccles J., Fatt P. a. Kotetsu K. J. Physiol. (London), 1954, 126 (3), 524—562.
Feldberg W. Proc. International Symposium on psychotropic drugs. 1957, 303.
Issecutz B. Zschr. exper. Pathol., 1948, 19, 99.
Longo V., Berger G., Bovet D. J. Pharmacol., 1954, III (3), 349.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА КОРКОВО-ПОДКОРКОВЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

Ю. С. Бородкин и *Л. Х. Алликметс*

Отдел фармакологии ИЭМ АМН СССР (зав. отделом — действ. чл. АМН СССР проф С. В. Аничков)

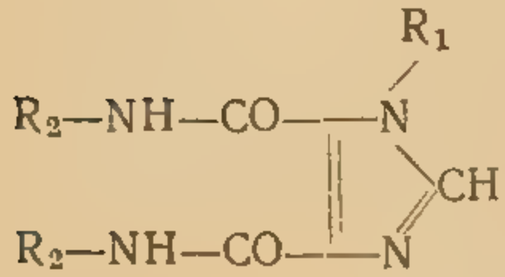
В поисках новых лекарственных средств центрального действия несколько лет тому назад С. В. Аничковым была высказана мысль о создании вещества, близкого по своей химической структуре к ксантиновым производным, в частности к кофеину, но отличающегося от последнего иным расположением атомов азота и углерода в пиримидиновом кольце.

В химической лаборатории ИЭМ АМН под руководством чл.-корр. АМН СССР проф. Н. В. Хромова-Борисова, научным сотрудником Н. Б. Виноградовой был осуществлен синтез нового ряда соединений — производных имидазолдикарбоновых кислот с разомкнутым пиримидиновым кольцом.

К настоящему времени синтезировано около 30 оригинальных соединений этого ряда. Фармакологически более полно исследованы алкилзамещенные диамиды имидазолдикарбоновых кислот (таблица). Как показало фармакологическое обследование, данные препараты (С. В. Аничков и Ю. С. Бородкин, 1959; Ю. С. Бородкин, 1958—1962; В. Е. Рыженков, 1962; Л. Л. Гречишкин, 1962; Л. Х. Алликметс, 1962, и др.) обладают высокой биологической активностью, особенно в отношении центральной нервной системы, являясь в некоторых отношениях антагонистами кофеина.

Характерной чертой данной группы соединений является чрезвычайно мозаичное влияние их на различные структуры головного мозга. Все вещества этой группы возбуждают дыхание, действуя непосредственно на дыхательный центр, отличаясь друг от друга только по силе своего эффекта. Подобное стимулирующее действие наблюдается у них и в отношении некоторых других подкорковых образований.

Вышеуказанные соединения по своему влиянию на высшую нервную деятельность разделяются на две группы: 1) производные антифеина

Общая структурная формула	№ п/п	Значение		Шифр препарата	Название препарата
		R_1	R_2		
	1	H	C_2H_5	ИЭМ-288	Этефил
	2	CH_3	CH_3	ИЭМ-168	Антифеин
	3	C_2H_5	CH_3	ИЭМ-306	Этилнор-антифеин
	4	$CH_2—CH=CH_2$	CH_3	ИЭМ-336	Аллилнор-антифеин
	5	$CH_2—CH_2—CH_3$	CH_3	ИЭМ-372	Пропилнор-антифеин

(моноциклические аналоги кофеина) и 2) этефил, представитель моноциклического аналога теофиллина.

В отличие от антифеинов, которые по экспериментальным и клиническим данным обладают некоторыми транквилизирующими свойствами и способностью потенцировать снотворные (Ю. С. Бородкин, 1962; М. О. Стернин, Г. В. Нилушкова и А. Т. Пулатов, 1962; Э. Д. Костин, 1962, и др.), этефил проявляет стимулирующий эффект (Л. Х. Алликметс, 1962). Одновременно было установлено, что седативное действие антифеинов коренным образом отличается от действия снотворных, наркотических средств и центральных холинолитиков в отношении коры головного мозга. Влияние антифеинов на биоэлектрическую активность мозга характеризуется развитием высокочастотной, низковольтной активности, которая в некоторой степени напоминает реакцию пробуждения. Потенцируя действие снотворных, антифеины в то же время полностью подавляют медленные высоковольтные колебания. Стимулируя ретикулярную формацию среднего мозга и в этом отношении являясь антагонистами аминазина, антифеины в то же время потенцируют его транквилизирующие свойства (Ю. С. Бородкин, 1962).

В противоположность антифеинам, при применении этефила на фоне снотворных, электрокортикографическая картина соответствует пробуждению животного.

Все вышеизложенное побудило нас исследовать природу угнетающего действия антифеинов на кору головного мозга, выяснению которой и посвящена данная работа. Направление нашей работы было определено последними электрофизиологическими исследованиями, которыми доказано, что, наряду с восходящей активирующей системой (ретикулярной формацией среднего мозга), значение которой хорошо известно (Моруцци и Магун — Moruzzi a. Magoun, 1949; Старцл и др.— Starzl a. oth., 1951; Магун, 1954), в поддержании тонуса коры участвуют и другие системы, интегрирующие как активирующие, так и тормозящие влияния на кору головного мозга (в частности, диффузная проекционная система таламуса).

Способность ретикулярной формации среднего мозга и диффузной проекционной системы таламуса (интраламинарная система, неспе-

цифическая таламическая проекционная система) регулировать активность коры довольно точно установлена (Джаспер — Jasper, 1947, 1954, 1955; Ралстон и Аджемоне-Марсен — Ralston, Ajmone-Marsan, 1956; Тиссо, Моннье — Tissot et Monnier, 1959). Известно, что низкочастотная (7—12 импульсов в секунду) стимуляция ядер неспецифической таламической проекционной системы вызывает на широких полях коры мозга ритмические высоковольтные волны, так называемую реакцию вовлечения (Морисон, Демпси — Morison, Dempsey, 1943; Джаспер, Накт, Кинг, — Jasper, Naquet, King, 1955). Эти вызванные волны напоминают по форме и распространению в коре спонтанные вспышки веретен в ЭЭГ, наблюдаемые у наркотизированного барбитуратами животного или веретена при засыпании (Морисон, Демпси, 1943; Моннье, 1950; Ганглов, Моннье — Gangloff, Monnier, 1957в). С другой стороны, выяснено, что при высокочастотной электрической стимуляции (40—300 импульсов в секунду) диффузно расположенных таламических ядер на электрокортикограмме вызывается реакция пробуждения (Старцл, Магун, 1951, и др.), идентичная таковой при раздражении ретикулярной формации среднего мозга. Также установлено, что при одновременной стимуляции ретикулярной формации среднего мозга и медиальной части таламуса реакция вовлечения, вызываемая из таламуса, угнетается и веретена полностью подавляются (Моруцци, Магун, 1949; Джаспер, Накт, Кинг, 1955). Предполагается, что эти две важные системы (ретикулярная формация среднего мозга и неспецифическая система таламуса), определяющие уровень бодрствования в коре, на таламическом уровне тесно переплетаются (Старцл, Магун; Джаспер, Ван-Бурен — Jasper, Van Buren, 1953; Тиссо, Моннье, 1959). Раздражение таламуса длительными импульсами низкой частоты избирательно возбуждает систему вовлечения и успокаивает или даже усыпляет подопытное животное. При раздражении током высокой частоты, наоборот, избирательно возбуждается ретикулярная активирующая система на ее таламическом пути, что вызывает реакцию пробуждения.

Некоторые авторы (Гесс — Hess, 1954; Моннье, 1950, и др.) убедительно доказали, что при низкочастотной электрической стимуляции интраламинарной системы таламуса можно вызвать дремоту и состояние сна, близкое к физиологическому. Кроме того, в некоторых работах указывается на возможность кратковременного выключения сознания (petit mal epilepsia) при электрической стимуляции этих же структур (Джаспер, 1947; Моннье, Лауэ — Monnier, Laue, 1953), что также указывает на торможение в коре, зависящее от действия неспецифических структур таламуса. Доказано также (Ганглов, Моннье — 1957 а, с; Гербер — Gerber, 1961), что некоторые транквилизирующие и угнетающие центральную нервную систему средства (аминазин, морфин и др.) оказывают свое седативное действие в значительной степени посредством возбуждения интраламинарной системы таламуса.

Методика. Исследование биоэлектрической активности было проведено на 91 кролике весом 2,5—3,5 *кг* каждый, как в остром, так и в хроническом опыте. Хронические опыты выполнены на 16 кроликах

с вживленными стальными биполярными электродами (диаметром 0,55 *мм*, с межэлектродным расстоянием 1,5—2 *мм*) по координатам Хорслей — Кларка (Сойер, Эверетт, Грин — Sawyer, Ewerett, Green, 1954) в медиальную часть таламуса и в задний гипоталамус. Корковые биполярные (экстрадуральные) электроды были вживлены в лобную и теменно-затылочную часть коры. Электроды, вживленные в медиальную часть таламуса (интраламинарная система), применялись как для отведения биопотенциалов, так и для электрической стимуляции соответствующей системы. Для электрической стимуляции был использован генератор прямоугольных импульсов. Реакция вовлечения на коре вызывалась путем раздражения интраламинарной системы таламуса импульсами частотой 5—14 в секунду, продолжительностью 5 *мсек*, напряжением от 2,5 до 6 *в*. Распространенные, синхронизированные ответы в коре вызывались раздражением интраламинарной системы импульсами частотой 1—3 в секунду продолжительностью 5 *мсек*, напряжением 2,5—5 *в*. Животные брались в опыт на четвертый день после операции.

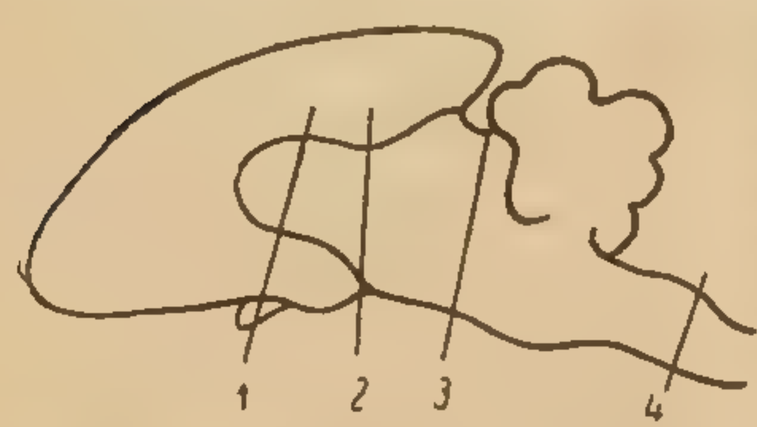


Рис. 1. Схема сечений мозга кролика.

В серии острых опытов на 26 кроликах во время раздражения ретикулярной формации среднего мозга биопотенциалы отводились биполярно с сенсомоторной зоны коры и медиальной части таламуса. Для раздражения ретикулярной формации применялись импульсы частотою 250 *гц* в секунду, длительностью 0,5 *мсек*, напряжением 4—12 *в*. Опыты ставились под диплацином (4—6 *мг/кг*, внутривенно). Оперативные вмешательства проводились под легким эфирным наркозом.

Третья серия опытов (с перерезкой головного мозга на разных уровнях) была выполнена на 49 кураризированных диплацином кроликах, предварительно наркотизированных эфиром, для проведения оперативных манипуляций. После скальпирования животного, на одной половине черепа зубным бором делали небольшое удлиненное трепанационное отверстие. Перерезка производилась тупым шпателем на четырех уровнях (рис. 1): «encephalé isolé» (4) и «cerveau isolé» (*3*) были проведены на общепринятых уровнях (Bremer, 1935), более ростраль но расположенные разрезы (*1*, *2*) проводились транскортикально, причем кора второго полушария оставалась неповрежденной. В момент пересечения, для уменьшения отека мозга, пережимали сонные артерии. Опыт начинали через 1—1½ *ч* после перерезки и прекращения наркоза. Место и качество перерезки во всех случаях контролировали посмертно. Биопотенциалы отводились биполярно, с коры головного мозга, четырехканальным осциллографом. Все испытываемые нами соединения вводились внутривенно.

Результаты опытов. 1. В серии опытов испытывалось влияние препаратов группы антифеина и этефила на биоэлектрическую активность различных образований головного мозга в хронических опытах.

Нормальная, фоновая активность лобной части коры характеризовалась в основном волнами, ритмом 10—20 в секунду и амплитудой

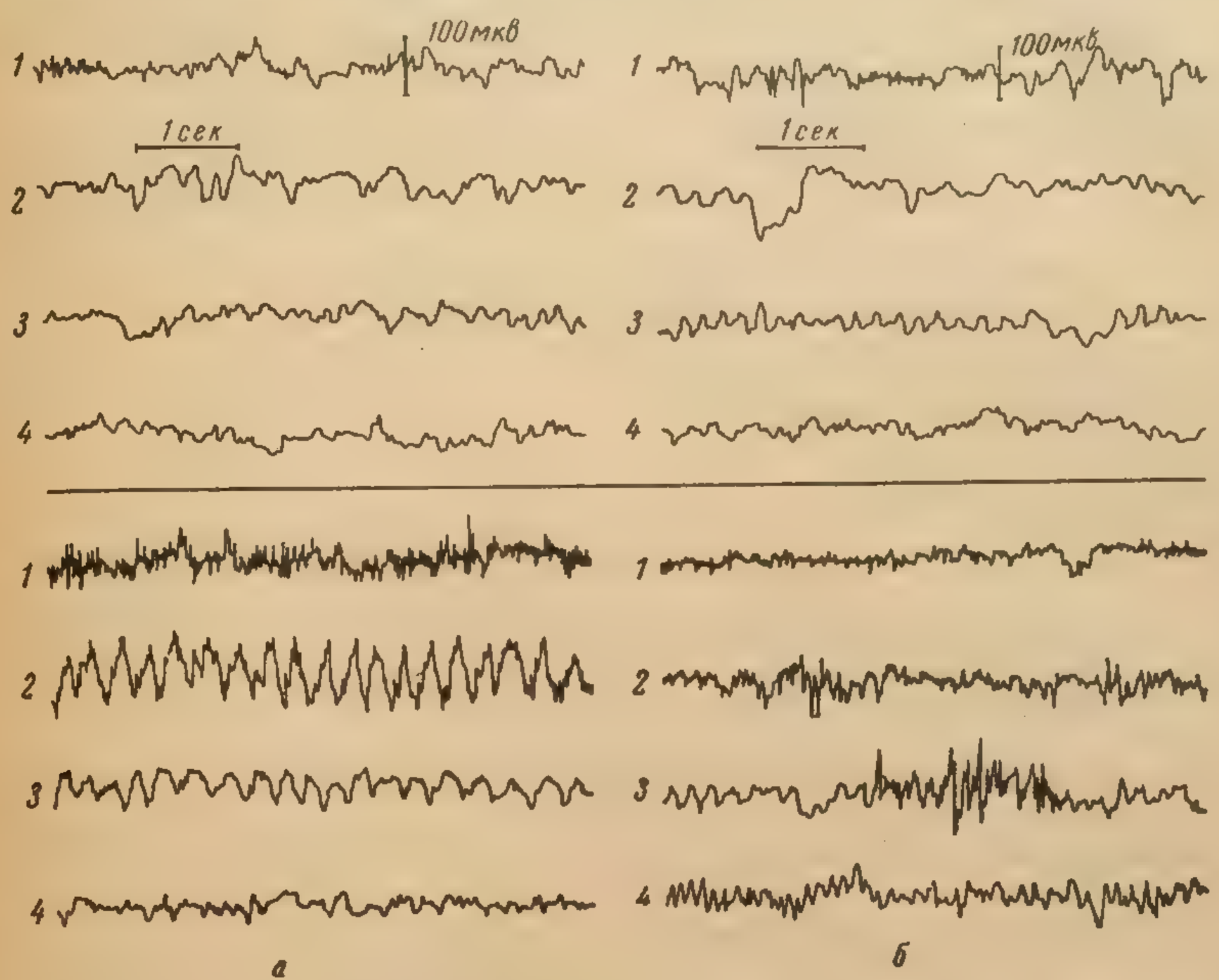


Рис. 2. Влияние этилнорантифеина (*а*) и этефила (*б*) в дозе 10 *мг/кг* на биоэлектрическую активность различных отделов головного мозга.

Кролик № 7: *1* — лобная часть коры; *2* — теменно-затылочная часть коры; *3* — интраламинарная система таламуса; *4* — задняя часть гипоталамуса; выше черты — контроль, ниже — спустя 10 *мин* после введения испытываемых соединений.

20—80 *мкв* (рис. 2). Регулярный медленный ритм не наблюдался. Биоэлектрическая активность теменно-затылочной части коры характеризовалась ритмом 4—7 в секунду, с часто изменяющейся амплитудой (от 60 до 120 *мкв*), которая совпадает с ритмом, регистрированным в медиальной части таламуса. Амплитуда волн последнего составляла 30—50 *мкв*. В гипоталамусе регистрируются преимущественно колебания низкой амплитуды (10—40 *мкв*) и разной частоты (от 4 до 12 в секунду). Помимо регистрации биопотенциалов, одновременно следили и за общим состоянием подопытных животных.

Было установлено, что антифеины (этил-, аллил- и пропилноранти-
тифеин) в дозах 5—10 *мг/кг* вызывают значительное учащение ритма
биоэлектрической активности лобной части коры. Данный эффект напо-
минает реакцию десинхронизации, наблюдаемую в коре при раздраже-
нии ретикулярной формации среднего мозга. Активность теменно-заты-
лочной части коры и таламуса характеризуется общими закономер-
ностями основного ритма, частота которого в данном случае равнялась
3—4 в секунду (см. рис. 2). Этот ритм становится строго постоянным
на протяжении 20—50 *мин* с момента введения препаратов. Одновре-
менно наблюдается и увеличение вольтажа волн: 110—120 *мкв* в коре
и 60—100 *мкв* в таламусе. На основной ритм коры при этом наклады-
ваются частые, низковольтные колебания.

В биоэлектрической активности гипоталамуса, после введения
антифеинов, происходит сдвиг в сторону учащения и упорядочивания
ритма. В общем поведении животных, непосредственно после введения
антифеинов, отмечалось кратковременное (3—10 *мин*) двигательное
возбуждение с последующим успокоением, но дыхание при этом оста-
валось возбужденным. Длительность первоначального возбуждения
зависела от дозы препарата.

После введения этефила в дозе 10 *мг/кг* наблюдалась отчетливая
десинхронизация биопотенциалов как в лобной, так и в теменно-заты-
лочных частях коры головного мозга; причем в теменно-затылочной
части коры, в противоположность антифеинам, не было строгой стаби-
лизации ритма и синхронизации его с основным ритмом таламуса
(см. рис. 2). При этом этефил не вызывал увеличения вольтажа коле-
баний таламуса. Иногда регистрировались периоды десинхронизации.
В биоэлектрической активности гипоталамуса развивались изменения,
аналогичные таковым при введении антифеинов (упорядочивание и уча-
щение ритма до 10—12 в секунду). В общем состоянии подопытных
животных, после введения этефила, отмечалась настороженность и дли-
тельное возбуждение с одновременным усилением дыхания.

2. Из работы Ю. С. Бородкина (1962) известно, что антифеины
удлиняют продолжительность фармакологического сна, вызванного
снотворными из различных химических групп (барбитураты, хлорал-
гидрат, уретан и др.), что подтверждается и клиническими наблюде-
ниями (О. М. Туркевич, Л. Ф. Акаловская и др., 1962; М. О. Стернин,
Г. В. Нилушкова и А. Т. Пулатов, 1962; Э. Д. Костин, 1962). Этефил,
наоборот, обладает пробуждающим действием (Л. Х. Алликметс, 1962).
Одновременно как антифеины, так и этефил являются антагонистами
депримирующих центральную нервную систему веществ (наркотики,
снотворные, аминазин и др.) в их влиянии на дыхательный центр и ве-
гетативные функции гипоталамуса (Ю. С. Бородкин, 1962; Л. Х. Аллик-
метс, 1962; В. Е. Рыженков, 1962). Исходя из вышеизложенного, было
интересно провести более подробный электроэнцефалографический ана-
лиз этого своеобразного антагонизма антифеинов к действию сно-
творных и наркотических средств. Из снотворных в данной работе
применялись барбамил (45 *мг/кг*) и уретан (800 *мг/кг*). Антифеины

и этефил в дозе 10 *мг/кг* вводились спустя 10 *мин* с момента применения снотворных.

Под влиянием уретана как в коре, так и в таламусе наблюдалась отчетливая синхронизация с очень редким ритмом (0,5—2 в секунду) и в несколько раз увеличенным вольтажем (до 300—400 *мкв*). Синхронизация наблюдалась и в гипоталамусе, но с несколько меньшей амплитудой волн (рис. 3). В отличие от уретана барбамил вызывал вспышки

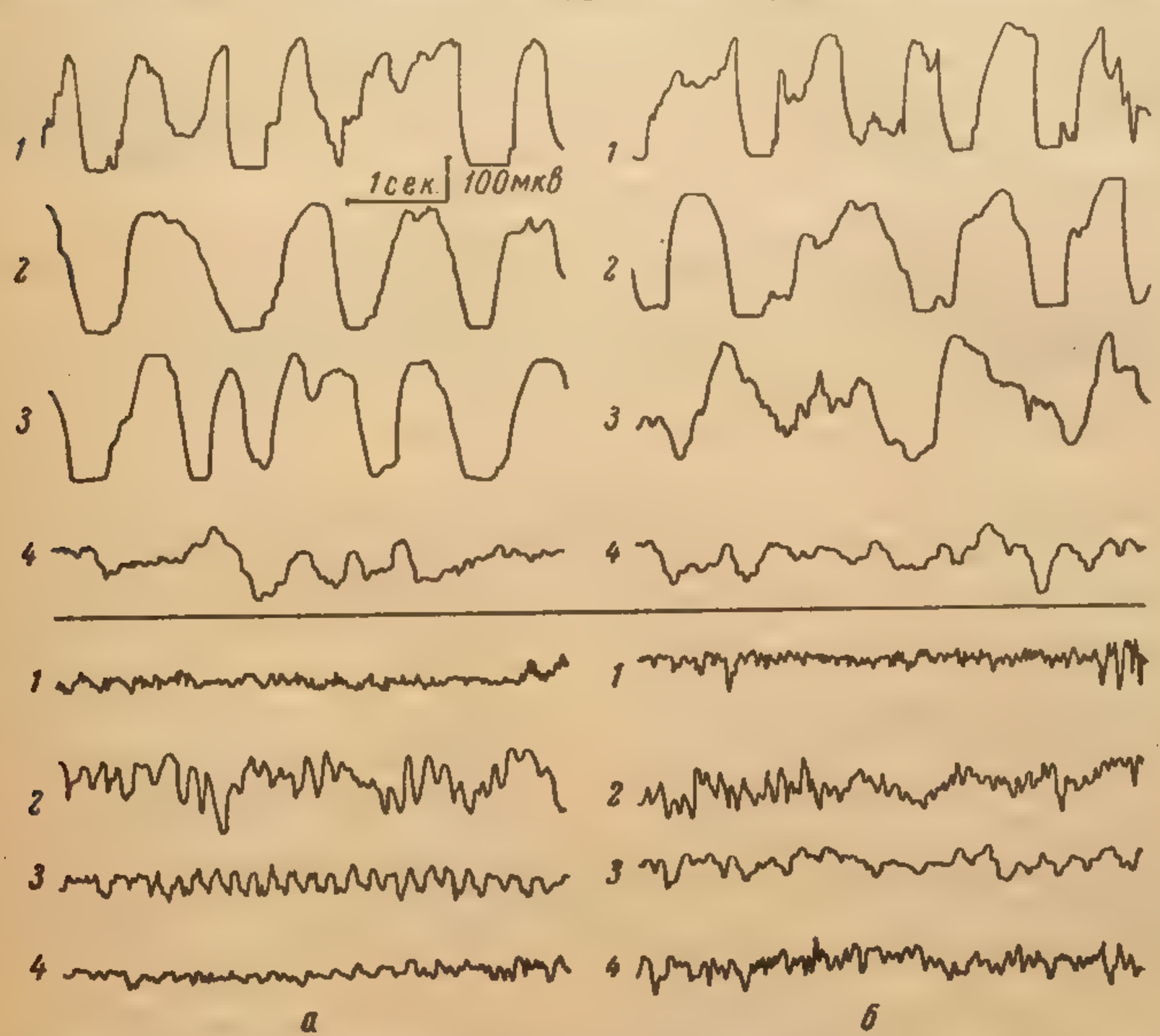


Рис. 3. Влияние этилнорантифеина (*а*) и этефила (*б*) в дозе 10 *мг/кг* на биоэлектрическую активность различных образований головного мозга на фоне уретана (800 *мг/кг*).

Кролик № 10: обозначения те же, что и на рис. 2; выше черты — после введения уретана, ниже — после введения испытываемых соединений.

веретенообразных волн с преобладанием последних в коре головного мозга. Синхронизация колебаний в данном случае, в противоположность ЭЭГ при уретане, была менее регулярной и с более низким вольтажем. Биоэлектрическая активность гипоталамуса подавлялась больше барбамилом, чем уретаном.

Этефил на фоне вышеуказанных снотворных вызывал выраженную десинхронизацию в активности всех структур (см. рис. 3) головного мозга, у которых регистрировались биопотенциалы, что соответствует и внешнему пробуждению подопытного животного (корригирование

положения тела, повышение проприоцептивных рефлексов, учащение дыхания и, наконец, укорочение времени сна на 30—40%).

Под влиянием антифеинов в лобной доле коры больших полушарий и в гипоталамусе изменения в биоэлектрической активности не отличались от аналогичных явлений, наблюдаемых при введении этефила (см. рис. 3). В теменно-затылочной области коры и таламусе наблюдалось значительное снижение вольтажа биопотенциалов с одновременным упорядочиванием их ритмов. По поводу внешнего состояния подопытных животных надо отметить, что антифеины в противоположность этефилу удлиняли сон (боковое положение), но при этом наблюдалось усиление дыхания, восстановление и даже усиление проприоцептивных рефлексов.

3. В литературе встречаются некоторые попытки интерпретировать механизм действия фармакологических средств на структуру промежуточного мозга электрофизиологическими методами различной сложности (Домино — Domino, 1955; Токизане, Каваками, Гелгорн — Tokizane, Kawakami, Gellhorn, 1957; Моннье, Крупп — Monnier, Krupp, 1960) и даже с применением микроэлектродной техники (Альбе-Фессор, Жилле — Albe-Fessard, Gillet, 1961). В частности, Моннье (Петше, Моннье — Petsche, Monnier, 1954; Ганглов, Моннье, 1955) разработан специальный метод, с помощью которого он со своими сотрудниками в течение последних лет обследовал целый ряд фармакологически активных, в отношение центральной нервной системы, средств на интраламинарную систему таламуса. Им было показано участие этой системы как в действии транквилизаторов, так и в действии различных стимуляторов (Ганглов, Моннье, 1957 а, с; Моннье, Крупп, 1960).

Как в наших предыдущих работах, так и в вышеприведенных результатах было отмечено, что антифеины одновременно обладают и транквилизирующим и стимулирующим действием. Причем в биоэлектрической активности таламуса и теменно-затылочной части коры была отмечена ярко выраженная синхронизация процесса с очень характерным ритмом (3—5 в секунду), который, по всей вероятности, таламического происхождения. Так, например, различными авторами (Джаспер, 1947, 1954; Шарплисс, Джаспер — Sharpless, Jasper, 1956; Огден, Эрд, Гарутте — Ogden, Aird, Garoutte, 1956) доказано участие интраламинарной системы таламуса в регуляции альфа-ритма коры. Исходя из вышеизложенного, нами было предпринято изучение влияния антифеинов и этефила на реакцию вовлечения и синхронизации в коре, вызванных раздражением интраламинарной системы таламуса.

В начале работы для каждого животного были подобраны оптимальные параметры раздражения интраламинарной системы, в ответ на которое в коре регистрировалась реакция вовлечения. У всех кроликов при повторном раздражении интраламинарной системы таламуса в течение 10 *сек* с частотою 5—12 импульсов в секунду (5 *мсек*, 2,5—5 *в*) удавалось вызвать более или менее постоянную реакцию вовлечения на коре с амплитудой ответа, равной 60—100 *мкв* (рис. 4).

При многократной стимуляции более низкими частотами (1—3 в секунду), с периодом раздражения в 30 *сек*, в коре регистрировалась

периодическая медленная синхронизация со значительным увеличением вольтажа и с вспышками веретен, что характерно для периода засыпания (см. рис. 4). При этом внешнее состояние подопытного животного было характерным для дремотного состояния (симптом склонения головы). Слабое звуковое раздражение или появление экспериментатора вызывало моментальное исчезновение синхронизации в ЭЭГ с развитием отчетливой десинхронизации (даже во время раздраже-

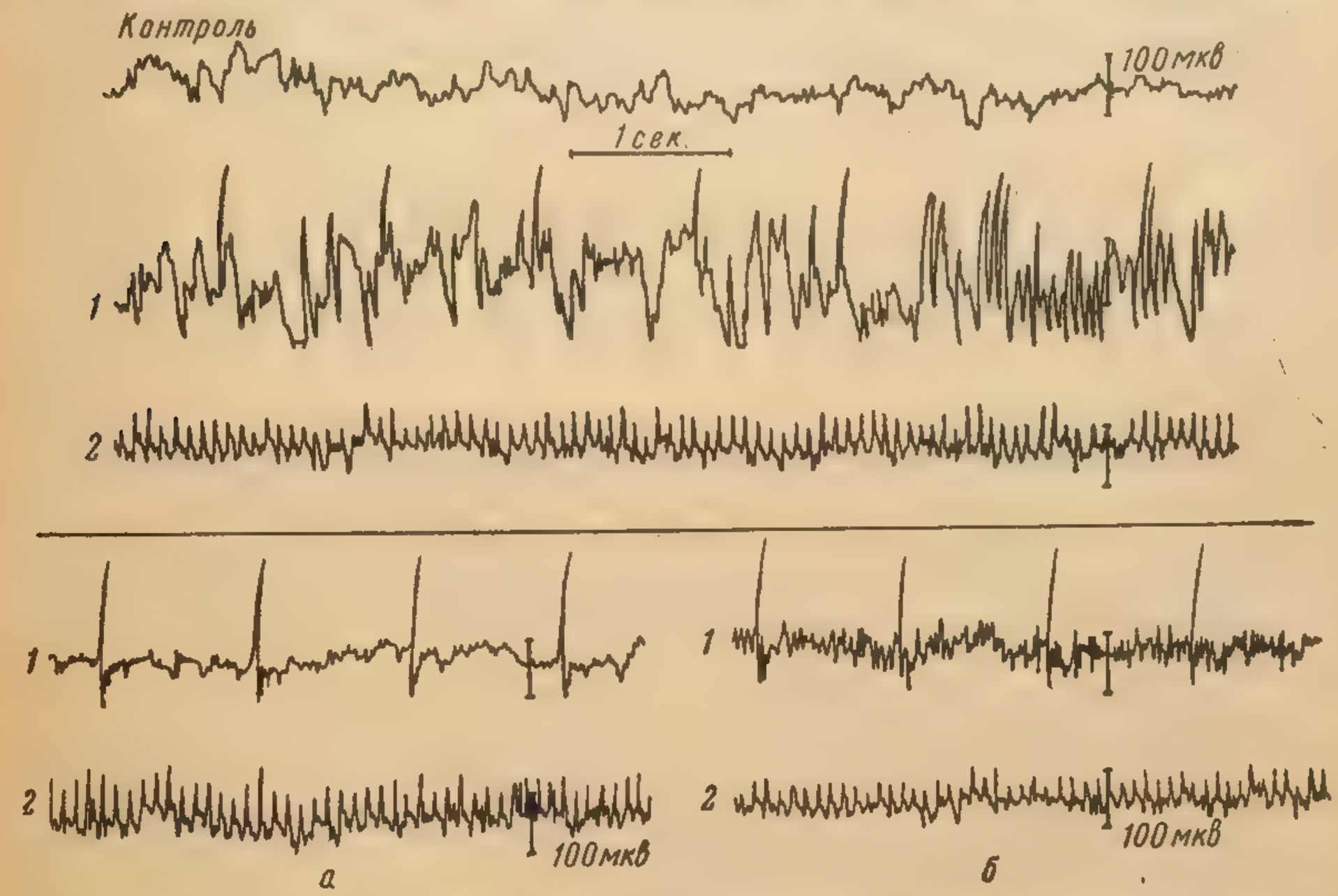


Рис. 4. ЭЭГ теменно-затылочной части коры кролика № 4 при стимуляции интраламинарной системы таламуса.

1 — в ответ на раздражение один раз в секунду; *2* — в ответ на раздражение 12 раз в секунду (реакция вовлечения); выше черты — до введения, ниже — после введения этилнорантифеина (*а*) и этефила (*б*) в дозе 10 *мг/кг*.

ния), что указывает на физиологичность вызванного заторможенного состояния.

После введения антифеинов (5—10 *мг/кг*) амплитуда корковых ответов реакции вовлечения почти во всех опытах несколько повышалась (см. рис. 4). Этефил (10 *мг/кг*) в этом случае или не изменял амплитуды корковых ответов, или несколько уменьшал их. На фоне действия как антифеинов, так и этефила синхронизация в коре, получаемая в норме в ответ на низкочастотные раздражения, в данном случае не наблюдалась (см. рис. 4). Таким образом, вместо синхронизированного ответа в коре при применении антифеинов наблюдалась выраженная десинхронизация. Последний факт можно, по всей вероятности,

объяснить стимулирующим влиянием антифеинов на восходящую ретикулярную формацию, ибо из литературных данных известно (Линдслей, Боуден, Магун — Lindsley, Bowden, Magoun, 1949; Старцл, Магун; Тиссо, Моннье), что синхронизирующие структуры таламуса и активирующая система среднего мозга находятся в тесной взаимосвязи. По-видимому, синхронизированные ответы на низкочастотные раздражения подавляются повышенным тонусом активирующих структур. Реакция же вовлечения, являющаяся ответом на более частые импульсы, подвергается меньшему воздействию со стороны ретикулярной формации, особенно при одновременном возбуждении интраламинарной системы таламуса, что, вероятно, наблюдается при действии антифеинов.

4. Учитывая тесную связь между тормозящими таламическими структурами и ретикулярной формацией среднего мозга, была проведена следующая серия опытов. Изучалось влияние раздражения ретикулярной формации на биоэлектрическую активность интраламинарной системы таламуса и теменно-затылочной части коры на фоне изучаемых нами веществ.

Было установлено, что после введения антифеинов при раздражении ретикулярной формации среднего мозга регистрировалась на электрокортикограмме отчетливая реакция десинхронизации с подавлением основного ритма. В медиальной части таламуса при этом наблюдалось усиление вольтажа и некоторое учащение ритма (вместо 4—7 до 7—9 в секунду). На фоне этефила подобных изменений в электрической активности таламуса не наблюдалось.

Для подавления активности ретикулярной формации среднего мозга и одновременного возбуждения интраламинарной системы таламуса (Ганглов, Моннье, 1957а) применялся аминазин в дозе 10 *мг/кг*. В данной дозировке он полностью подавлял реакцию пробуждения в коре при раздражении ретикулярной формации среднего мозга. В то же время в интраламинарной системе таламуса в ответ на раздражения ретикулярной формации регистрировались ритмические, синхронные волны (рис. 5).

Как этефил, так и антифеины снимали блокаду активирующей системы, вызванную аминазином, что выражалось в появлении реакции пробуждения в электрокортикограмме коры в ответ на раздражение ретикулярной формации. Одновременно антифеины усиливали синхронизацию в ЭЭГ таламуса, вызванную аминазином (см. рис. 5).

Для одновременной блокады и холинергических синапсов в некоторых опытах вместе с аминазином применялся и метилдифацил в дозе 1 *мг/кг*. (П. П. Денисенко, 1962). Интересно отметить, что при комбинированном действии вышеуказанных веществ синхронизация в таламусе и ответ на раздражение ретикулярной формации не наблюдалась. Следовательно, метилдифацил в отличие от аминазина, вероятно, или угнетает синхронизирующие структуры таламуса, или блокирует прямой ретикуло-кортикальный путь через медиальный таламус. Антифеины на этом фоне восстанавливают синхронизированные ответы в таламусе при раздражении ретикулярной формации, а в коре наблюдается слабый

эффект десинхронизации (см. рис. 5). Вероятно, возбуждающие влияния с ретикулярной формации среднего мозга, вызываемые антифеинами и этефилом, в основном передаются на кору не прямо через та-

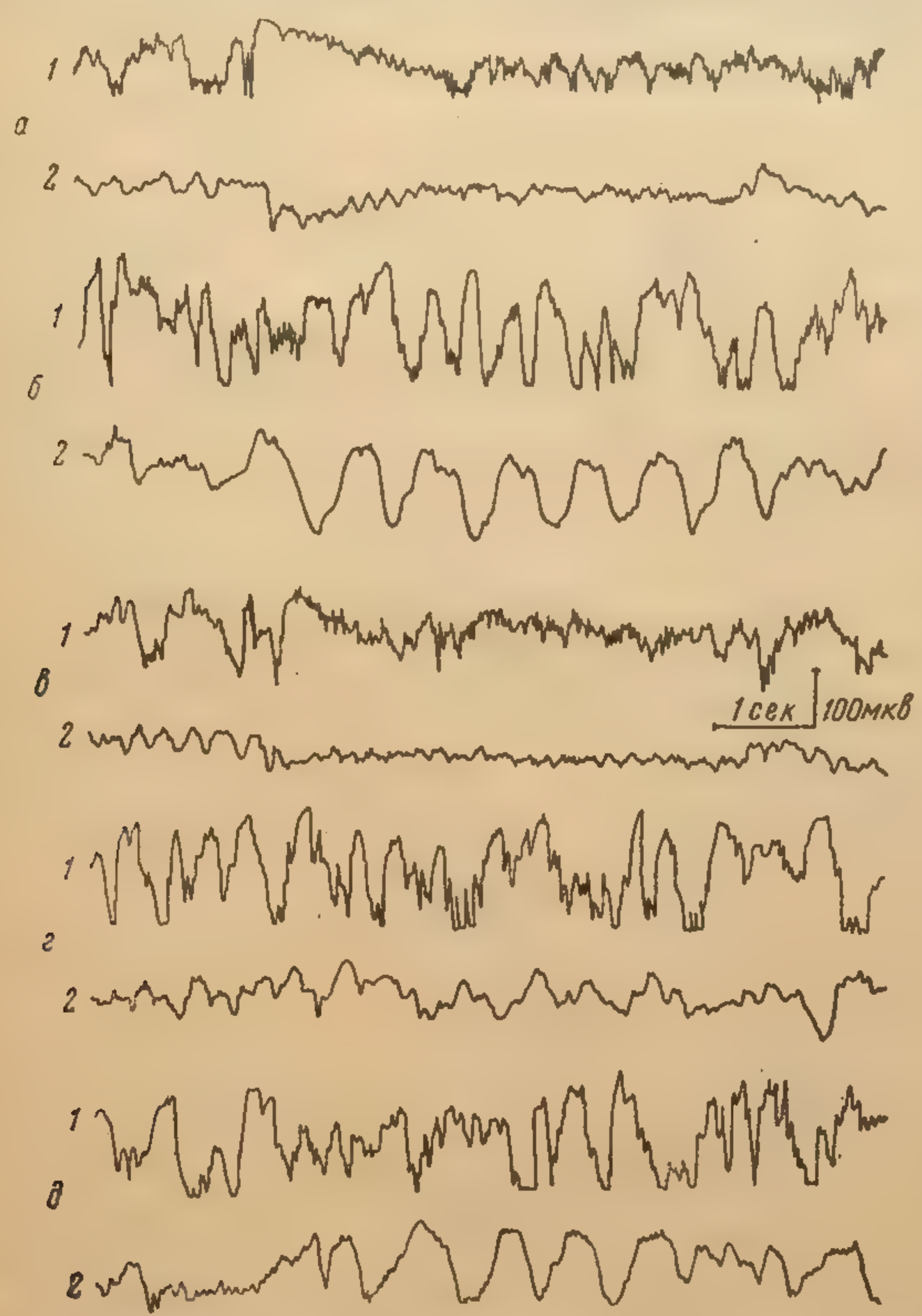


Рис. 5. ЭЭГ теменно-затылочной части коры (*1*) и интраламинарной системы таламуса (*2*) при стимуляции ретикулярной формации среднего мозга.

а — норма; *б* — на фоне аминазина (10 *мг/кг*); *в* — эффект этефила (10 *мг/кг*) на фоне аминазина; *г* — при комбинированном применении метилдифацила (1½ *мг/кг*) и аминазина (10 *мг/кг*); *д* — эффект этилнорантифеина (10 *мг/кг*) на предыдущем фоне.

ламический (полисинаптический) путь неспецифической системы, а через олигосинаптический путь: субталамус — внутренняя капсула — кора (см. рис. 7). О возможности передачи возбуждения по этому пути указывают целый ряд исследователей (Линдслей и сотр., 1950; Старцл и

сотр., 1951б; Френч, Магун — French a. Magoun, 1952). С другой стороны, активирующие влияния ретикулярной формации через таламус подавляются или трансформируются в альфа-ритм. Антифеины, как показывают наши опыты, по-видимому, способствуют этому.

5. Одним из методов определения точки приложения действия фармакологических веществ на различные этажи и структуры центральной нервной системы является перерезка головного мозга на разных уровнях.

При отсечении головного мозга от спинного на уровне I шейного позвонка («encephale isolé») (см. рис. 1, *4*) биоэлектрическая активность коры мало чем отличалась от таковой в норме (рис. 6). Антифеины (10—15 *мг/кг*) и этефил (10 *мг/кг*) при данном уровне перерезки оказывают эффект, близкий к таковому на интактном животном. При «cerveau isolé» (см. рис. 1, *3*) в электрокортикограмме наблюдалось развитие медленной активности с периодическими вспышками веретенообразных волн (см. рис. 6). В этом случае все испытываемые нами соединения значительно подавляли медленную активность, вызывая десинхронизацию с уменьшением амплитуды колебаний.

При перерезке мозга непосредственно позади таламуса (см. рис. 1, *2*), т. е. при отсечении среднего мозга от промежуточного, в коре развивалась медленная (0,5—2 в секунду) высоковольтная активность (см. рис. 6). Антифеины на этом фоне уже не оказывали десинхронизирующего эффекта и даже несколько улучшали ритмичность процесса, стабилизируя его на одном уровне в течение продолжительного времени. Под влиянием этефила наблюдалось некоторое уменьшение вольтажа с одновременным учащением ритма (см. рис. 6).

При самой высокой перерезке (см. рис. 1, *1*), на уровне промежуточного мозга, когда кора максимально отсекалась от стволовых структур (в том числе от большей части таламуса и гипоталамуса), биоэлектрическая активность ее сильно понижалась. Электрокортикограмма характеризовалась в этом случае группами медленных волн высокой амплитуды, вольтажем 100—300 *мкв* на фоне индифферентных участков (см. рис. 6). Судя по литературным данным (Ринальди, Химвич — Rinaldi a. Himwich, 1955b; Инфантелима — Infantellima, 1960), подобная электрокортикограмма соответствует почти полной изоляции коры от нижележащих структур. Видимо, при данном уровне перерезки отделяются и основные синхронизирующие структуры таламуса.

Антифеины (10—15 *мг/кг*) при высокой перерезке оказывают угнетающий эффект, что выражается почти полным исчезновением групп медленных волн. В течение первых 10—20 *мин* кривая соответствует нулевой линии. Этефил (10 *мг/кг*) в этом случае или не оказывает влияния или способствует устранению индифферентных участков (см. рис. 6).

Обсуждение результатов. Физиологическое значение неспецифических структур таламуса к настоящему времени до конца еще не выяснено. В последние годы этой проблеме посвящены многочисленные физиологические и фармакологические исследования. В основном установлено, что некоторые группы ядер неспецифической системы таламуса, особенно интраламинарная система, играют важную роль в ре-

гуляции альфа-ритма коры (Джаспер, 1947, 1954; Лю Чжуань-гуй, 1960; Огден, Эрд, Гарутте, 1956), интегрируя возбуждающие влияния восходящей ретикулярной формации среднего мозга (Линдслей, Боуден, Магун, 1949; Шарплисс, Джаспер, 1956). О взаимоотношениях этих систем среди исследователей нет еще единого мнения. Существуют две кон-

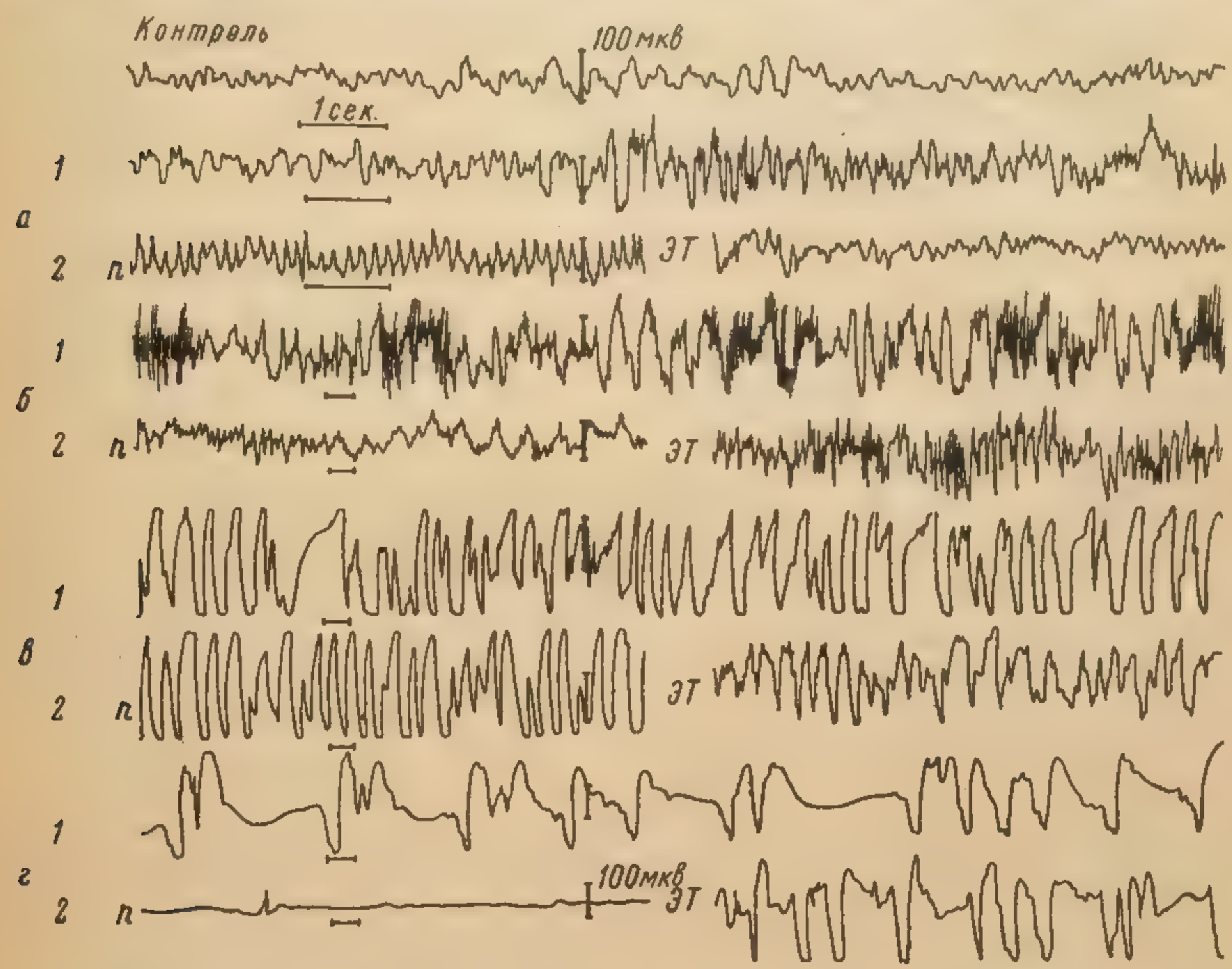


Рис. 6. Влияние пропилнорантифеина (п.) и этефила (эт.) на биоэлектрическую активность теменно-затылочной части коры при различных уровнях перерезки головного мозга.

а — encephale isolé; *б* — cerveau isolé; *в* — перерезка между промежуточным и средним мозгом; *г* — высокая перерезка мозга; *1* — до введения препаратов; *2* — после введения препаратов.

цепции (Тиссо, Моннье, 1959; Сагер — Sager, 1960): 1) единство таламической и среднемозговой неспецифической системы, т. е. они являются отдельными этажами единой функциональной структуры; 2) параллельное сосуществование двух сложных антагонистических систем. Возбуждающее действие транквилизаторов на интраламинарную систему таламуса (Ганглов, Моннье, 1957а, с) является хорошим доказательством последней гипотезы. В работах многих исследователей прямо указывается на возможность тормозящих влияний с интраламинарной системы таламуса на кору (Гесс, 1954; Моннье, 1950; Деметреску —

Demetrescu, 1960, и др.). Это подтверждается и в наших опытах, когда при низкочастотном раздражении интраламинарной системы таламуса удалось вызвать обширные синхронизированные ответы в коре, сопровождающиеся дремотным состоянием подопытных животных (см. рис. 4). Есть указания (Токизане, Каванами, Геллгорн, 1957; Деметреску; Корацца, Пармеджиони, 1961), что, кроме интраламинарной системы, которая является главным модулятором основного коркового ритма, в процессе возникновения восходящих тормозящих влияний участвуют и другие, близколежащие структуры (гиппокамп, хвостатое ядро и пр.).

Исходя из вышеизложенных результатов нашей работы, видно, что антифеины повышают активность синхронизирующих (интегрирующих) структур таламуса, что выражается:

1) в развитии стабильного синхронного основного (альфа) ритма в теменно-затылочной части коры и в интраламинарной системе таламуса в течение продолжительного времени (20—50 *мин*), особенно в увеличении вольтажа волн с момента применения антифеинов; 2) увеличении вольтажа реакции вовлечения в коре при стимуляции интраламинарной системы таламуса; 3) потенцировании антифеинами синхронизирующего действия аминазина на биопотенциалы интраламинарной системы таламуса, в частности при раздражении ретикулярной формации среднего мозга, в то время как в коре отмечается реакция пробуждения (см. рис. 5); 4) усилении и стабилизации синхронизации в электрокортикограмме после введения антифеинов, при перерезке мозга между промежуточным и средним мозгом, когда вместе с корой оставалась ростральная (таламическая) часть неспецифических структур.

Имеются данные (Загер, 1960, и др.), что восходящие пути от неспецифических структур таламуса кончаются у корковых нейронов аксодендритическими синапсами, которые имеют большое значение в регулировании возбудимости коры. С другой стороны, доказывается (Маруцци, 1960; Пурпура — Purpura, 1960), что в проведении импульсов в аксодендритических синапсах имеет важное значение гамма-аминомасляная кислота. Возможно, что вещества, возбуждающие интраламинарную систему таламуса и таким образом угнетающие возбудимость коры, осуществляют свое действие посредством освобождения гамма-аминомасляной кислоты в коре.

Кажущееся противоречие при введении антифеинов, наблюдаемое между электрокортикографической картиной и поведенческой реакцией животного, можно видеть на многих примерах. Так, при потенцировании антифеинами фармакологического сна и угнетении высшей нервной деятельности в электрокортикограмме, особенно в лобной части, регистрируется частая низковольтная активность, которая характеризует электроэнцефалографическую реакцию пробуждения. Данная высокочастотная активность накладывается и на основной ритм в теменно-затылочной части коры. Это можно объяснить наличием двух ретикулокортикальных путей, проводящих восходящие активирующие влияния с ретикулярной формации в кору (Френч, Магун, 1952; Кнотт, Инграм — Knott, Ingram, 1955, и др.), как это видно на рис. 7. Один из них, олиго-

синаптический путь, идущий к коре через субталамус,— внутренняя капсула, другой — полисинаптический, идущий по неспецифической системе через медиальный таламус, где он сильно переплетается с системой вовлечения. Проведение через олигосинаптические пути, которые состоят из нейронов с длинными аксонами (Морин — Morin, 1953; Бродал, 1960), значительно быстрее (Тиссо, Моннье, 1959) и, по-видимому, не подвергается интегрирующему влиянию со стороны диффузной таламической системы. Антифеины, как известно, возбуждают восходящую часть ретикулярной формации и являются в этом отношении антагонистами аминазина и центральных холинолитиков (см. рис. 5). В то время как активирующие влияния, идущие через неспецифические пути таламуса, трансформируются в интраламинарной системе в альфа-ритм, активирующие влияния, «идущие» через субталамус и внутреннюю капсулу, вызывают электроэнцефалографическую реакцию пробуждения. Однако последнее влияние не сопровождалось видимым пробуждением животного, так как возбудимость коры понижена, вероятно, вследствие одновременного возбуждения восходящих тормозящих структур (интраламинарной системы таламуса).

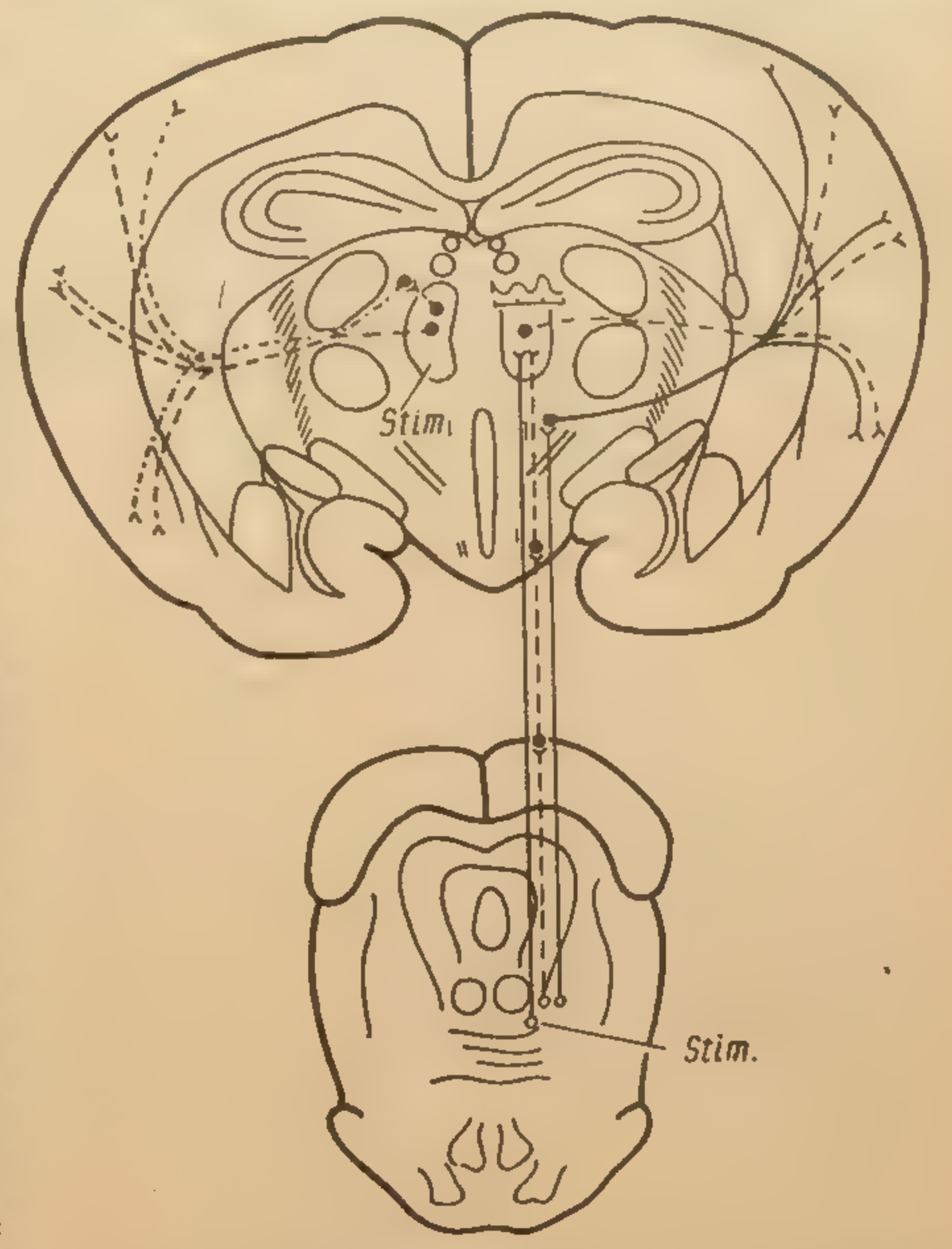


Рис. 7. Схема проведения импульсов в коре при стимуляции ретикулярной формации среднего мозга и интраламинарной системы таламуса (по Tissot, Monnier, 1959).

Справа — ретикуло-кортикальный путь; пунктиром обозначен полисинаптический путь через медиальный таламус, сплошной линией — олигосинаптический путь через субталамус и внутреннюю капсулу; слева — пунктиром с точками обозначен кортикальный путь реакции вовлечения.

В то же время этефил, который не оказывал выраженного действия на синхронизирующие структуры таламуса или даже угнетал вольтаж реакции вовлечения, вызывал пробуждение животного при фармакологическом сне.

В результате данных исследований, безусловно, нет полной уверенности в том, что торможение корковых функций, наблюдаемое после

введения антифеинов, зависит только от угнетающих влияний из неспецифической диффузной проекционной системы таламуса.

Во-первых, известно, что неспецифические структуры подкорки не являются самостоятельными, изолированными функциональными системами, а находятся в тесной взаимосвязи с корой большого мозга. Известно, что последняя оказывает нисходящие тормозящие влияния на диффузно расположенные восходящие активирующие структуры ствола мозга. По С. П. Нарикашвили (1961), нисходящее тормозящее влияние коры более постоянно и значительно, чем облегчающее действие ретикулярной формации среднего мозга на моторные рефлексы. Возможно, что сильное возбуждение антифеинами ретикулярной формации среднего мозга и феномен повышения кожных и проприоцептивных рефлексов после применения антифеинов объясняются выключением нисходящих тормозящих влияний коры, однако этот механизм еще не известен.

Также известно, что стимуляция определенных участков коры большого мозга подавляет реакцию вовлечения, вызываемую из неспецифических структур таламуса. По С. П. Нарикашвили, этот эффект при раздражении коры осуществляется через активирующие структуры ретикулярной формации среднего мозга.

Во-вторых, еще твердо не выяснено, оказывают ли многочисленные в этом отношении обследованные фармакологические средства (в наших опытах антифеины и этефил) свое действие на систему вовлечения прямо или косвенно, т. е. посредством корковых или ретикулярных влияний.

Однако изучение действия веществ на корковые ответы при стимуляции ретикулярной формации среднего мозга и неспецифической таламической проекционной системы может внести некоторую ясность в предполагаемую функциональную связь между данными подразделениями диффузной афферентной системы. Вероятно, различная чувствительность этих двух стволовых систем к различным веществам (Моннье, Крупп, 1960) является результатом существенных различий в их биохимических свойствах и физиологических функциях. С другой стороны, нельзя исключить, что под влиянием веществ может произойти изменение в реактивности корковых нейронов, которые в этих условиях могут реагировать избирательно на влияния из одной или другой системы.

Установлено также, что кора головного мозга, лишенная восходящих влияний (при самой высокой перерезке), отвечает на фармакологические воздействия очень инертно. В литературе имеются указания, что изолированная кора не реагирует даже на введения больших доз таких веществ, как адреналин (Бонвалле, Дэлл, Гибель — Bonvallet, Dell, Hiebel, 1954), ацетилхолин и антихолинэстеразные вещества (Ринальди, Химвич, 1955 в). В наших опытах этефил, который на интактном животном вызывал отчетливое возбуждение, при данном уровне перерезки не вызывал эффекта на электрокортикограмме. Антифеины в этом случае оказывали угнетающий эффект — биопотенциалы в коре полностью исчезали. Возможно, что здесь имеется прямое угнетающее действие антифеинов на кору головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

Алликметс Л. Х. Ежегодник ИЭМ за 1960 г., Л., 1961.
Алликметс Л. Х. Фармакол. и токсикол., 1962, 3.
Аничков С. В. и Бородкин Ю. С. Вестн. АМН СССР, 1959, 1.
Бородкин Ю. С. Ежегодник ИЭМ за 1957, Л., 1958.
Бородкин Ю. С. Ежегодник ИЭМ за 1958 г., Л., 1959.
Бородкин Ю. С. Фармакол. и токсикол., 1959, 1.
Бородкин Ю. С. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 156.
Бородкин Ю. С. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 165.
Бородкин Ю. С. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 169.
Бородкин Ю. С. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 191.
Бородкин Ю. С. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 193.
Бородкин Ю. С. и Цинь Бо-и. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 198.
Бродал А. Ретикулярная формация мозгового ствола, М., 1960.
Гречишкин Л. Л. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962.
Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1962, 1.
Костин Э. Д. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962.
Лю Чжуань-гуй. Электрофизиологический анализ механизмов генерализации возбуждения в коре больших полушарий головного мозга. Автореф. дисс., М., 1960.
Мнухин С. С. и Случевский Ф. И. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962.
Нарикашвили С. П. Успехи совр. биол., 1961, 52, 3 (6), 257.
Рыженков В. Е. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962.
Стернин М. О., Нилушкова Г. В. и Пулатов А. Т. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962.
Туркевич О. М. и др. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962.
Albe-Fessard D., Gillet E. EEG clin. Neurophysiol., 1961, 13, 257.
Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. EEG clin. Neurophysiol., 1954, 6, 119.
Bremer F. C. R. Soc. Biol., 1935, 118, 1235—1244.
Corazza R., Parmeggioni P. L. Atti Acad. naz. Lincei. Rand. Cl. sci. fis.-mat. natur., 1960 (1961), 29, 609.
Demetrescu M., Demetrescu Maria. Studii si certari fiziol. Acad. RPR, 1960, 5, 717.
Domino E. F. J. Pharmacol. exp. Ther., 1955, 115, 449.
French J. D., Magoun H. W. Arch. Psychiatr., 1952, 68, 59.
Gangloff H., Monnier M. Pflüger's. Arch. ges. Physiol., 1955, 261, 421.
Gangloff H., Monnier M. Helv. physiol. pharmacol. Acta, 1957 a, 15, 83.
Gangloff H. Monnier M. Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 1957 b, 231, 211.
Gangloff H., Monnier M. J. Pharmacol. exp. Ther., 1957 c, 121, 78.
Gerber C. J. EEG clin. Neurophysiol., 1961, 13, 357.
Hess W. R. В кн.: Brain mechanisms and consciousness. Springfield, 1954.
Infantellima E. Aggiorn. fisiol., 1960, 5, 97.
Jasper H. H. В кн.: Brain mechanisms and consciousness. Springfield, 1954.
Jasper H. H. EEG clin. Neurophysiol, 1957, 9, 379.
Jasper H. H., Droogleever-Fortuyn. J. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1947, 26, 272
Jasper H., Naquet R., King E. E. EEG clin. Neurophysiol., 1955, 7, 99.
Jasper H. H, Van Buren J. EEG clin. Neurophysiol., 1953. 5, 168.
Knott J. R., Ingram W. R. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 1955, 73, 203.

Lindsley D. B., Bowden J. W., Magoun H. W. EEG clin. Neurophysiol., 1949, 1, 475.
Lindsley D. B., Schreiner L. H., Knowles W. R., Magoun H. W. EEG clin. Neurophysiol., 1950, 3, 483.
Magoun H. W. В кн.: Brain mechanisms and consciousness. Springfield, 1954.
Marazzi A. S. В кн.: Inhibition in the nervous system and gammaaminobutyric acid. New York, 1960.
Monnier M. Rev. Neurol., 1950, 83 361.
Monnier M. Laue H. Helv. physiol. pharmacol. Acta, 1953, 11, 23.
Monnier M., Krupp P. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 127, 337.
Morin F. Am. J. Physiol., 1953, 172, 483.
Morison R. S., Dempsey E. W. Am. J. Physiol., 1943, 138, 297.
Moruzzi G., Magoun H. W EEG clin. Neurophysiol., 1949, 1, 455.
Ogden T. E., Aird R. B., Garoutte B. C. Acta Psychiatr. Scand., 1956, 31, 273.
Petsche H., Monnier M. Helv. physiol. pharmacol. Acta, 1954, 12, 123.
Purpura D. P. В кн.: Inhibition in the nervous system and gammaaminobutyric acid. New York, 1960.
Ralston B., Ajmone-Marsan C. EEG clin. Neurophysiol., 1956, 8, 559.
Rinaldi E., Himwich H. E. Arch. Neurol. Psychiatr. (Chicago), 1955 a, 73, 387.
Rinaldi F., Himwich H. E. Arçh. Neurol. Psychiatr. (Chicago), 1955 b, 73, 396.
Sager O. Diencephalul. Bucuresti, 1960.
Sawyer C. H., Ewerett J. W., Green J. D. J. Comp. Neurol., 1954, 101, 801.
Sharpless S., Jasper H. H. Brain, 1956, 79, 655.
Starzl T. E., Magoun H. W. J. Neurophysiol., 1951, 14 133.
Starzl T. E., Taylor C. W., Magoun H. W. J. Neurophysiol., 1951, 14, 461.
Tissot R., Monnier M. EEG clin. Neurophysiol., 1959, 11, 675.
Tokizane T., Kawakami M., Gellhorn E. Arch. int. Pharmacodyn., 1957, 113, 217.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

А. В. Вальдман

Кафедра фармакологии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова

При фармакологическом изучении нейротропных средств чрезвычайно важным является определение топографии их действия. В большинстве такого рода исследований обычно анализируются только функциональные сдвиги, вызываемые этими веществами. Однако не менее важным является определение тех конкретных морфологических элементов нервной системы, на которые проявляют свое действие нейротропные средства.

В наших исследованиях, посвященных изучению локализации и механизмов действия ряда нейротропных средств, мы применяли в основном три методических приема:

1) Сопоставление действия фармакологических веществ на однотипный ответ эффекторных органов, вызванный стимуляцией различных нервных центров (или, как вариант, — удалением определенных нервных структур).

Этим способом удается показать фармакологическую гетерогенность различных нервных структур в пределах довольно ограниченных участков мозга (в частности, ретикулярной формации мозгового ствола), возможно определить топику действия вещества (т. е. установить, какие конкретные морфологические структуры чувствительны к данному веществу), в известной степени определить целесообразность выбора фармако-терапевтического средства при патологических проявлениях, связанных с определенными нервными субстратами.

2) Сопоставление действия фармакологического вещества на одну и ту же ответную реакцию эффекторного органа, вызванную стимуляцией нервного центра или афферентных нервов (рецепторного поля).

Такой прием позволяет уточнить, влияет ли фармакологическое вещество на передачу нервного возбуждения с первичных (или вторичных) афферентных систем к нервному центру или вещество

непосредственно изменяет функцию этого центра. Естественно, что в таких экспериментах необходимы контрольные опыты, свидетельствующие о том, что изменение реакции не связано с воздействием фармакологического вещества на эффекторную систему.

3) Изучение действия нейротропных средств на клеточном уровне.

Применяя микроэлектродную технику отведения, удается определить характер сдвигов биоэлектрических параметров (а следовательно, и функции) отдельных клеточных элементов в различных отделах центральной нервной системы.

Во всех работах первого направления [1] (Э. Б. Арушанян, М. Г. Бондарев, А. В. Вальдман, Г. В. Ковалев, В. П. Лебедев) использовался один и тот же методический прием: у экспериментальных животных (кошки) производилась поочередная стимуляция 2—3-локальных участков головного мозга (обычно в понто-медуллярном отделе). Униполярные электроды, изолированные на всем протяжении, кроме кончика, имели в сечении 30—50 *мк*, что позволяло активизировать очень ограниченные морфологические структуры (отдельные ядра, тракты). После опыта производилось электролитическое разрушение нервной ткани в области нахождения кончика электрода и после гистологической обработки идентифицировались морфологические структуры, подвергавшиеся раздражению.

В понто-медуллярном отделе головного мозга расположена так называемая ретикулярная формация мозгового ствола. Известно, что это нервное образование имеет отношение к регуляции очень многих соматических и вегетативных функций. Поэтому в разных сериях экспериментов в качестве эффекторных проявлений ретикулярной формации учитывались нисходящие (облегчающие или тормозящие) влияния в отношении текущих рефлекторных реакций, сосудистые (прессорные или депрессорные) реакции, дыхательные реакции.

Из различных нейротропных средств, которые применялись в экспериментах, наиболее полные данные получены для аминазина, анальгетиков, наркотиков.

На рис. 1 представлена топография нервных структур, эффект раздражения которых угнетается (затушеванные обозначения) или не изменяется (незатушеванные обозначения) аминазином. Можно видеть, что «чувствительными» к аминазину являются, например, ядра вестибулярного комплекса, в то время как ядра спинального корешка тройничного нерва, нижнее ретикулярное ядро и ядро покрышки «нечувствительны» к аминазину.

Следовательно, распространенное представление о том, что действие аминазина проявляется преимущественно на ростральные, но не на каудальные отделы ретикулярной формации, слишком схематично и не соответствует действительности. В пределах ретикулярной форма-

---

[1] Большинство экспериментальных исследований, выполненных сотрудниками нашей кафедры, опубликовано в сборниках: «Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи» (Л., 1958), «Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи» (Л., 1961). Там же приведены обзоры литературы и библиография.

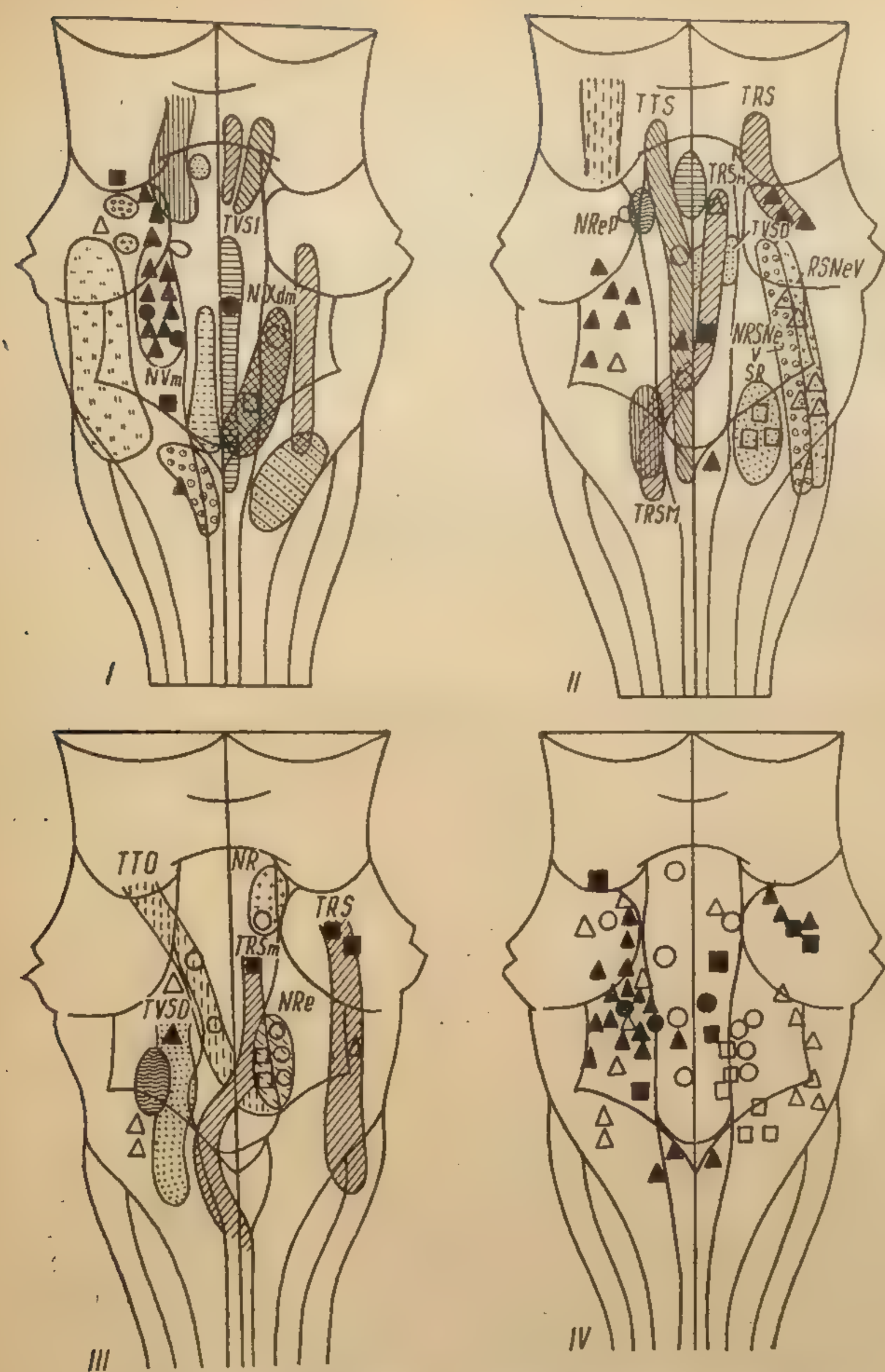


Рис. 1. Локализация действия аминазина в области ретикулярной формации моста и продолговатого мозга.

I, II, III — горизонтальные срезы дна 4-го желудочка с интервалом в $1^1/_2$ *мм*; проекция ядер и трактов дана схематически; *IV* — проекция всех точек раздражения на дно 4-го желудочка. Обозначены структуры, раздражение которых вызывает облегчение (треугольник) и торможение (квадрат) коленного рефлекса, прессорные сосудистые реакции (кружок); затушеванные обозначения — эффект подавляется аминазином, незатушеванные — аминазин не действует; *TTS* — тектоспинальный тракт; *TVSI*, *TVSD* — вестибуло-спинальные (непрямой и прямой) тракты; *TRS*, *TRSm* — ретикуло-спинальный (медиальный) тракт; *TTO* — тегментооливарный тракт; *NVm* — вестибулярное ядро Швальбе; *NRe* — ретикулярное ядро покрышки; *NXdm* — двигательное дорсальное ядро вагуса; *SR* — нижнее вентральное ретикулярное ядро; *NReP* — ретикулярное ядро моста; *NRSNe* V, *RSNe* V — спинальное ядро и тракт тройничного нерва.

ции продолговатого мозга и моста и прилегающих к ней нервных образований имеются конкретные морфологические структуры, которые угнетаются очень небольшими дозами аминазина, в то время как соседние нервные образования не поддаются воздействию даже весьма значительных доз этого вещества. Такие данные говорят о значительной фармакологической гетерогенности нервных структур, расположенных даже в пределах более или менее однородных и компактных морфологических субстратов.

Аналогичные данные о неодинаковой чувствительности разных компонентов ретикулярной формации были получены и при изучении наркотиков, анальгетиков и других веществ.

Чувствительность нервных субстратов к изученным фармакологическим веществам варьирует очень сильно. Это проявляется тем, что либо при одной и той же дозе вещества эффект раздражения разных нервных структур меняется в различной степени, либо тем, что пороговые дозы, изменяющие эффекторную реакцию, отличаются в несколько десятков раз (табл. 1).

Таблица 1

Чувствительность различных структур продолговатого мозга к аминазину

Локализация раздражения	Дозы (*мг/кг*), вызывающие изменение сосудистых реакций	
	пороговая доза	уменьшение на 30—60%
Вестибулярный комплекс	0,01	0,5
Ретикулярные ядра продолговатого мозга	0,05—0,1	0,5—2
Вагусный комплекс	0,5	1—3
Нисходящие ретикулярные тракты	1	3—5

Интересные данные о локализации действия нейротропных средств дали эксперименты с удалением (разрушением) отдельных нервных структур. Известно, что различные отделы головного мозга участвуют в регуляции мышечного тонуса, оказывая нисходящие активирующие или тормозящие влияния. Нормальный тонус возможен только при сбалансированном соотношении этих противоположных влияний.

Исходя из этого, В. П. Лебедевым (1958) были воспроизведены несколько моделей мышечного гипертонуса в острых и хронических опытах на кошках, путем удаления различных «тормозящих» отделов головного мозга. Всего было получено 6 различных типов экспериментального гипертонуса, совершенно идентичных по своему внешнему проявлению и симптоматике, но отличающихся по патогенезу. Рис. 2 в схематизированном виде демонстрирует, удалением какого отдела мозга вызывался мышечный гипертонус.

При испытании ряда нейротропных средств выяснилась определенная специфика их действия (см. рис. 2). Так, аминазин расслаблял гипертонус типа децеребрационной ригидности, не оказывая никакого

влияния на гипертонус, вызванный удалением коры головного мозга в области крестовидной борозды. Скополамин, наоборот, был активен во втором случае и не действовал в первом.

Децеребрационная ригидность возникает вследствие активации системы гамма-мотонейронов спинного мозга (регулирующих возбудимость мышечных проприоцепторов) за счет импульсации, поступающей из ретикулярной формации мозгового ствола, высвобождающейся от тормозящих влияний вышележащих отделов мозга при интерколликулярной перерезке. Аминазин угнетает структуры мозгового ствола, по-

Вещества							
Аминазин	—	—	—	+	—	+	—
Мепазин				—			
Скополамин	+	—	+	—	—		—
Никотин				+	—		—
Нембутал	+	+	+	+	+	+	+
Эфир					—		—
Морфин	—			—	—		+
Промедол					—		
Стрихнин							—

Рис. 2. Эффективность нейротропных средств при экспериментальной спастичности надсегментарного происхождения.

На схемах затушеванные зоны показывают, удалением каких отделов мозга вызывалась спастичность; плюс — вещество расслабляет спастичность; минус — нет эффекта после введения максимальной дозы.

сылающие избыточные нисходящие облегчающие влияния и тем самым устраняет мышечный гипертонус. Экспериментальная спастичность, вызванная удалением мозжечка, имеет иной патогенетический механизм возникновения (активация крупных, так называемых альфа-мотонейронов спинного мозга), и аминазин не оказывает терапевтического эффекта.

Из таких экспериментов должно быть сделано заключение, что фармакотерапевтическое воздействие при нарушении мышечного тонуса должно осуществляться дифференцированно, с учетом как локализации поражения, так и патогенеза возникновения патологического синдрома. В свою очередь, эксперименты с испытанием эффективности нейротропных средств при патологических состояниях, вызванных удалением (повреждением) определенных участков мозга, могут в зна-

чительной степени способствовать более рациональному выбору фармакотерапевтического воздействия в зависимости от топики поражения.

В нормальных физиологических условиях нервные центры возбуждаются посредством импульсации, поступающей от соответствующих афферентных систем. В виде общей схемы можно представить, что нейротропные средства могут действовать либо в области окончаний первичных (вторичных) афферентных путей, либо на нервные элементы (центры), воспринимающие и перерабатывающие эту информацию,

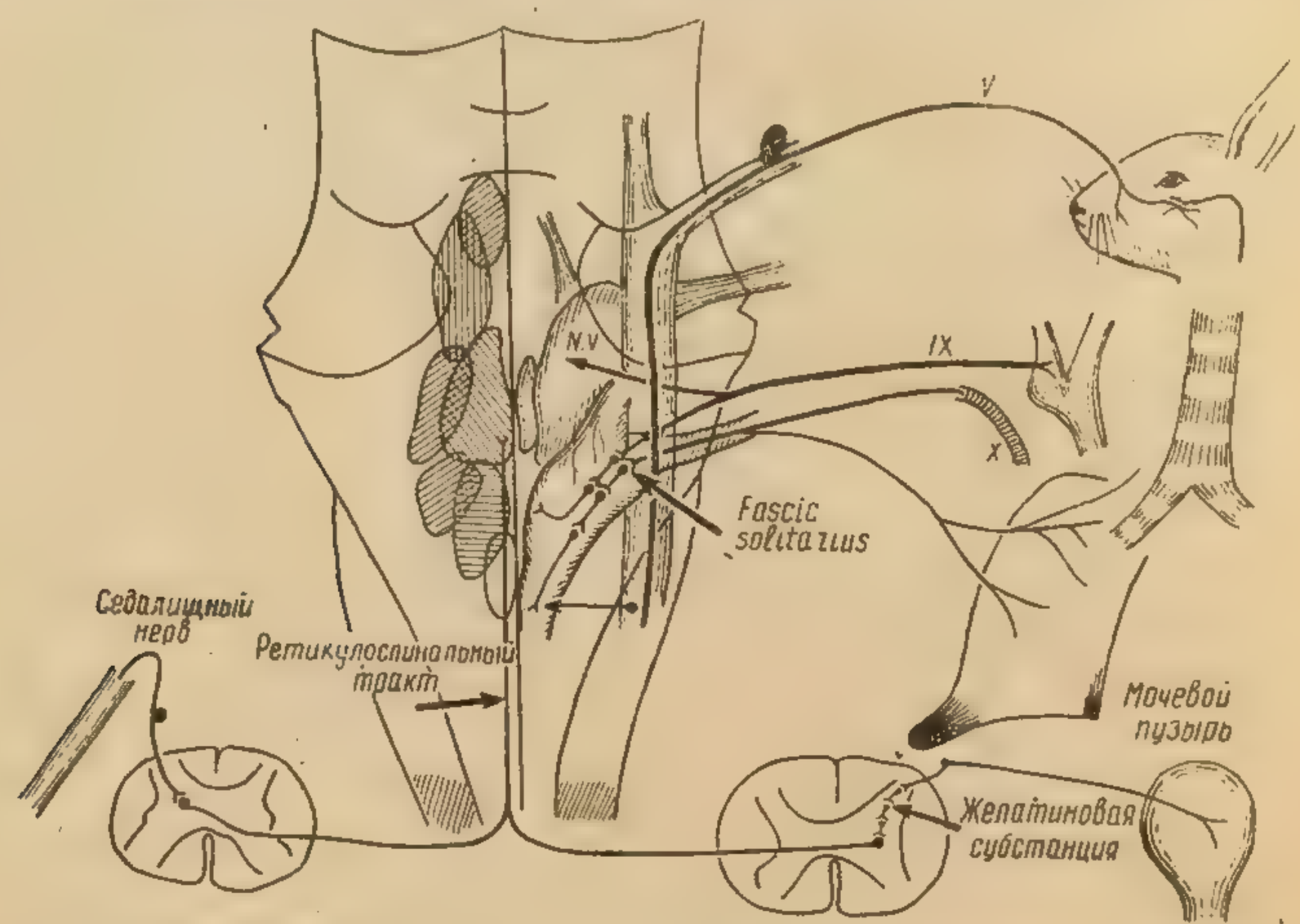


Рис. 3. Афферентные пути и центральные структуры изученных рефлекторных реакций.

На плоскости дна 4-го желудочка показаны проекции ретикулярных ядер (слева), ядер черепномозговых нервов тройничного (*V*), вестибулярного (*N.V.*), языкоглоточного (*IX*) и блуждающего (*X*) вместе с системой солитарного тракта (fascic. solitarius); показаны пути от седалищного нерва и мочевого пузыря (через систему желатинозной субстанции задних рогов) по ретикуло-спинальному тракту.

либо на процесс распространения возбуждения от первичных нервных центров к вторичным или к эффекторным системам.

Изучение действия фармакологического вещества при непосредственном раздражении различных морфологических элементов нервного центра не дает возможности утверждать, что аналогичный эффект будет наблюдаться при адекватном возбуждении того же нервного центра со стороны афферентных систем. Поэтому другим методическим приемом, примененным в нашей лаборатории, явилось сопоставление действия фармакологических веществ на физиологические реакции, вызванные как непосредственным раздражением нервного центра, так и рефлекторной (афферентной) импульсацией.

В опытах на кошках и кроликах (З. Н. Иванова, 1961; Г. В. Ковалев, 1958, 1961) возбуждались различные рецепторные поля (системы V, IX, X черепномозговых нервов, интероцепторы мочевого пузыря, седалищный нерв). В качестве тест-реакций были избраны ответы с сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Общая схема экспериментов представлена на рис. 3. Из нейротропных средств были исследованы наркотики, анальгетики, аналептики, холинолитики, аминазин и др.

Не останавливаясь на всех деталях экспериментальных фактов, следует отметить, что анальгетики и аминазин не угнетали (а отчасти даже усиливали) комплексные сердечно-сосудистые и дыхательные реакции, возникающие при раздражении верхних дыхательных путей. Афферентная импульсация в этих случаях поступает в мозговой ствол, главным образом по волокнам тройничного нерва к его сенсорным ядрам и по нисходящему корешку (а также посредством ретикулярной формации тройничного нерва), достигает соответствующих образований дыхательного и сосудодвигательного центров. Как было показано выше (см. рис. 1), ядра тройничного нерва как раз относятся к «нечувствительным» к аминазину структурам.

По-разному действует аминазин на реакции, связанные с системой блуждающего нерва (табл. 2). Морфин в этих случаях не оказывает никакого эффекта.

Таблица 2

Влияние аминазина на различные эффекторные реакции, связанные с системой блуждающего нерва

Реакция	Дозы (*мг/кг*), угнетающие реакцию на 30—60%
Комплексная реакция при раздражении нижних отделов дыхательных путей	1,5
Депрессорная сосудистая реакция при стимуляции центрального отрезка блуждающего нерва	0,5—1,5
Депрессорная сосудистая реакция при раздражении ядер блуждающего нерва	2—3
Дыхательная реакция при стимуляции центрального отрезка блуждающего нерва	1—3

Более выраженное воздействие аминазина на реакции, вызванные афферентной импульсацией, может быть объяснено морфологическими особенностями афферентных путей системы блуждающего нерва. Возбуждение, входящее в продолговатый мозг, поступает по солитарному тракту — к ядрам солитарного тракта, представляющим собою сложно организованные нервные структуры — своеобразную ретикулярную формацию блуждающего нерва. Только после этого возбуждение распространяется к моторным ядрам. Можно допустить, что действие аминазина в этих случаях больше направлено на вторичные афферентные системы (моторные ядра вагуса).

Выраженность действия вещества зависит и от того, какое рецепторное поле подвергается раздражению (табл. 3). Причину различий следует видеть в особенностях организации афферентных путей и центральных звеньев ответной рефлекторной реакции.

Таблица 3

Дозы аминазина, подавляющие на 30—60% рефлекторные сосудистые реакции, вызванные стимуляцией различных афферентных полей

Рецепторное поле	Минимальная доза (*мг/кг*)
Каротидный синус	0,05—0,1
Мочевой пузырь	0,05
Центральный отрезок блуждающего нерва	0,5—1,5
» » седалищного »	1,5—3

С большей легкостью подавляется прессорный сосудистый ответ, вызванный зажатием общей сонной артерии. Афферентная импульсация с прессорецепторов каротидной зоны по волокнам языкоглоточного нерва поступает в солитарный тракт, затем по вторичному ваго-глоссофарингеальному пути распространяется к «прессорным зонам» сосудодвигательного центра, в частности к ретикулярным структурам, расположенным в области вестибулярных ядер. Выше было показано (см. рис. 1), что именно эти отделы ретикулярной формации особенно чувствительны к аминазину.

Прессорные сосудистые реакции, вызванные раздражением седалищного нерва и раздуванием мочевого пузыря, обусловлены поступлением афферентной импульсации к одним и тем же отделам «прессорного» сосудистого центра по спиноретикулярным путям. Однако второй ответ подавляется значительно легче, чем первый. Это различие можно объяснить тем, что от интероцепторов мочевого пузыря возбуждение распространяется по тонким волокнам в желатинозную формацию задних рогов и только после переключения в этой системе переходит на нейроны восходящих трактов.

При исследовании анальгетиков З. Н. Ивановой (1961) было обнаружено, что морфин совсем не влияет на комплексные рефлекторные реакции, связанные с системой блуждающего нерва. Это полностью согласуется с наблюдениями о неэффективности морфина при стимуляции солитарного тракта, моторных ядер вагуса (Э. Б. Арушанян, 1961; Г. В. Ковалев, 1961).

Морфин даже усиливал рефлекторные реакции, возникающие по системе тройничного нерва. Поскольку морфин устраняет тормозящие нисходящие влияния как со стороны самих ядер тройничного нерва, так и многих других нервных структур (Э. Б. Арушанян, 1958, 1961; А. В. Вальдман, 1958, 1961), то такое усиление ответных реакций мы трактовали как проявление растормаживающего влияния анальгетиков.

Все изменения в деятельности отдельных нервных центров или

в течение рефлекторных реакций, вызванных нейротропными средствами, в конечном счете обусловлены изменениями функциональных свойств отдельных нейронов. При изучении фармакологии нейротропных средств поэтому следует точно определять, какие именно сдвиги функциональных свойств нервных клеток происходят под влиянием различных соединений. Большие возможности для разрешения этих вопросов дает метод микроэлектродного отведения биопотенциалов отдельных клеток, широко примененный в нашей лаборатории А. И. Шаповаловым.

Использование многоканальных (2—5 каналов) капиллярных внутриклеточных микроэлектродов позволило ему не только отводить биотоки, но и раздражать одиночную клетку, менять уровень ее поляризации, производить микроинъекции (или микроаппликации) фармакологических веществ, менять ионный состав внутренней среды клетки. Ввиду принципиальной однотипности биоэлектрических процессов, происходящих в возбудимых клетках, некоторые наблюдения могли быть проделаны на мышечных волокнах и нервно-мышечном соединении, особенно тогда, когда структурная и функциональная сложность организации нейрона затрудняла проведение исследований.

При изучении действия фармакологических веществ на отдельные клетки (нервные, мышечные — А. И. Шаповалов, 1961; гладкомышечные — А. И. Шевченко, 1961) обнаруживается, что активные соединения оказывают два противоположных воздействия на возбудимые мембраны, либо усиливая их поляризацию (гиперполяризация), либо уменьшая величину мембранного потенциала (деполяризация). В некоторых случаях вещество препятствует возникновению таких сдвигов под влиянием физиологических воздействий. Эти явления могут развертываться как на всей мембране клетки, так и в отдельных ее частях (пресинаптические окончания, субсинаптическая мембрана, отдельные участки возбудимой мембраны). Вся специфика и разнообразие действия фармакологических веществ связаны с особенностями и распространенностью биохимических (биофизических) реакций, которые обусловливают изменения ионного градиента в разных участках мембраны. В свою очередь, изменения поляризации мембраны (всей или ее частей) вызывают определенные сдвиги в функции нервной или мышечной клетки. Следует особо подчеркнуть, что, по данным А. И. Шаповалова, изменения биоэлектрических реакций клетки, связанные со сдвигами поляризации при фармакологических воздействиях, совершенно аналогичны таковым при поляризации постоянным током.

Искусственно вызванная деполяризация (посредством постоянного тока или фармакологического воздействия) может способствовать проявлению ритмической активности клетки, совершенно не отличимой от спонтанной активности. При наличии спонтанной импульсации разрядов клетки внешняя деполяризация приводит к увеличению частоты пиковых потенциалов, уменьшению латентного периода их появления, возникновению множественных разрядов.

Микроаппликация ацетилхолина, дитилина, декаметония вызывает деполяризацию мембраны клетки (при внутриклеточной инъекции этих

веществ деполяризация не возникает). При сдвиге поляризации на 8—10 *мв* в окружающей мембране появляется ритмическая активность. Фармакологическая деполяризация, произведенная на фоне спонтанной ритмической деятельности клетки, приводит к учащению ритма и снижению амплитуды пиков.

При действии ряда нейротропных веществ (наркотики, стрихнин, морфин, аминазин и др.) на отдельные нейроны спинного мозга и ретикулярной формации мозгового ствола (А. И. Шаповалов, 1961; В. П. Лебедев, 1961) отчетливо обнаруживается изменение ритма спонтанной импульсации нейронов. Так, эфир, нембутал, аминазин вызывают значительное замедление ритма спонтанной активности ретикулярных нейронов. Однако если первые два соединения оказывают более или менее диффузное угнетение обследованных нейронов дна IV желудочка, то под влиянием аминазина одни нейроны сильно угнетались, в то время как другие совершенно не изменяли своей активности. Эти факты дополняют вышеописанные положения о неодинаковой чувствительности различных отделов ретикулярной формации к аминазину.

Из таких наблюдений должен быть сделан вывод, что само по себе определение изменений деятельности отдельных нейронов при фармакологических воздействиях еще не достаточно. Необходимо увязывать между собою физиологические сдвиги и морфологическую принадлежность отдельных нейронов. Сделать это, естественно, очень трудно.

Попытки подобного рода проведены в нашей лаборатории В. П. Лебедевым. На уровне поясничных сегментов спинного мозга он определял локализацию кончика капиллярного микроэлектрода, которым производилось внеклеточное отведение от одиночных клеток, и идентифицировал морфологическую принадлежность нейрона. Оказалось, что как физиологические, так и фармакологические особенности вставочных нейронов спинного мозга значительно отличаются в зависимости от их локализации.

На рис. 4 обобщены результаты его опытов по выяснению влияния стрихнина на активность отдельных нейронов спинного мозга в зависимости от их локализации.

Характер спонтанной активности различных нейронов был неодинаков. Одиночные разряды правильного ритма чаще всего отводились от нейронов дорсальной части заднего рога. Стрихнин вызывал резкое урежение этих разрядов и способствовал переходу их в групповой ритм. Морфин подавлял активность лишь некоторых вставочных нейронов, в частности расположенных в желатинозной формации заднего рога.

Нейроны собственного ядра задних рогов и промежуточной зоны генерировали групповые разряды. Стрихнин увеличивал ритм следования групп, уменьшал интервал между пиками в группах и увеличивал число разрядов. Морфин учащал ритм групповых разрядов, но интервалы между пиками увеличивались.

Таким образом, вставочные нейроны спинного мозга, отличающиеся по типу своей спонтанной активности, имеют определенную лока-

лизацию и по-разному изменяют свою деятельность под влиянием нейротропных средств.

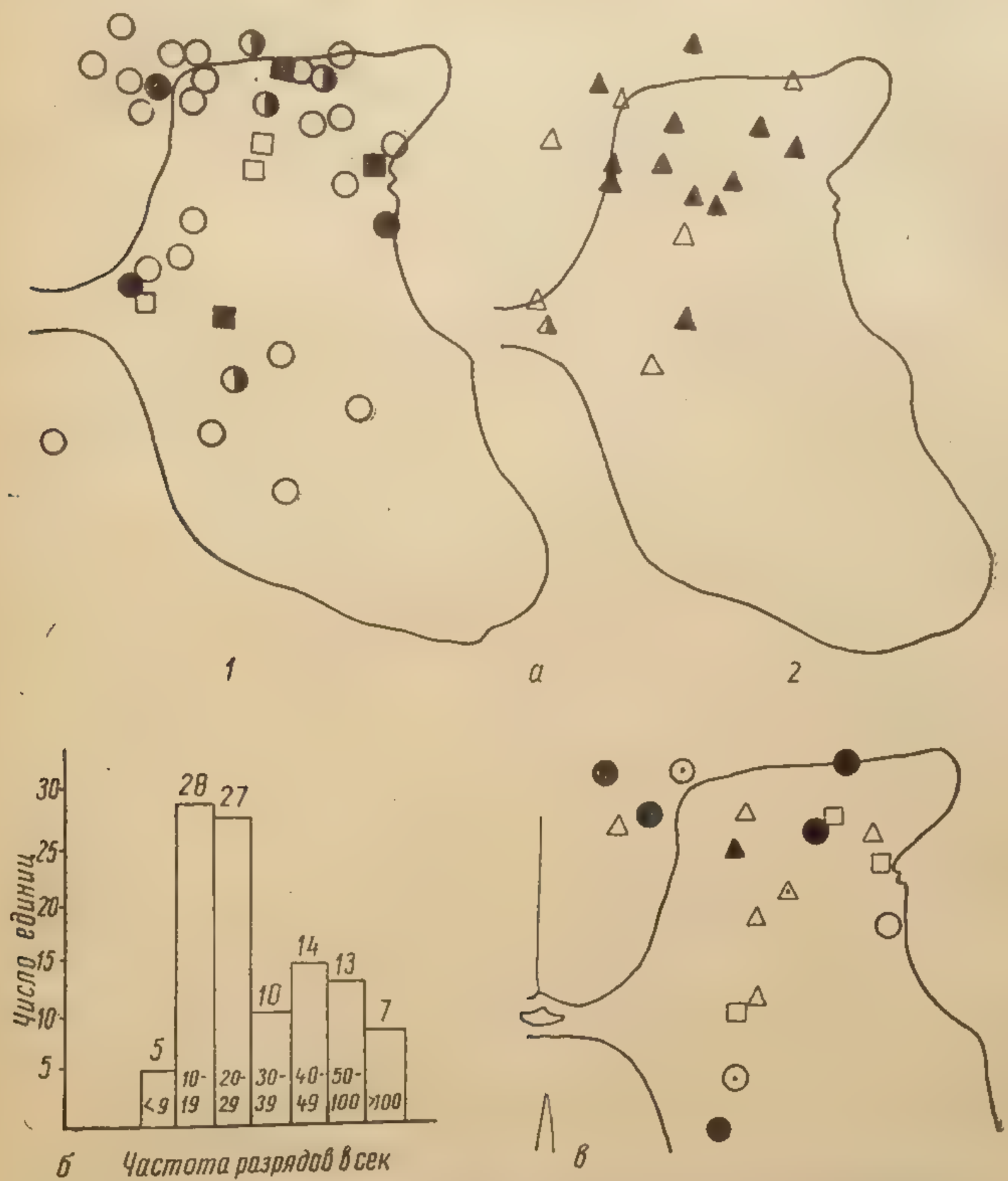


Рис. 4. Характер спонтанной активности отдельных вставочных нейронов поясничного сегмента спинного мозга (*1*, *2*) и изменение биопотенциалов под влиянием стрихнина.

Кружок — одиночные ритмические разряды; квадрат — одиночные разряды без определенного ритма; треугольник — групповые разряды; *а* — локализация нейронов, генерирующих одиночные (*1*) и групповые (*2*) разряды; афферентное раздражение вызывает активацию (полностью затушеванные фигуры) или торможение (полузатушеванные фигуры) активности; *б* — гистограмма распределения частоты одиночных разрядов; *в* — влияние стрихнина на активность нейронов; фигуры затушеванные — угнетение; контурные — усиление; с точкой — без изменения.

Спонтанная активность возбудимых клеток изменяется под влиянием притекающих к ней нервных импульсов. Если поступающая импульсация вызывает в клетке только локальные ответы (постсинапти-

ческий потенциал нейрона, потенциал концевой пластинки мышечного волокна), то эти местные потенциалы суммируются с медленной волной деполяризации (генераторный потенциал), являющейся причиной спонтанной активности. В результате такого взаимодействия возрастает скорость нарастания и амплитуда генераторного потенциала и, следовательно, учащается ритм спонтанной активности. Если же поступающие импульсы вызывают в клетке пиковые потенциалы, то последние подавляют медленную волну генераторного потенциала и угнетают тем самым спонтанную активность. Нейротропные средства не только изменяют ритм спонтанных разрядов нейронов, но и вмешиваются в процесс взаимодействия спонтанной и вызванной активности.

Характер действия нейротропных средств в значительной степени определяется их способностью влиять на генерацию и проведение возбуждения в различных элементах нервной системы. При изучении влияния фармакологических веществ на процесс синаптической передачи совершенно недостаточно констатации факта, что данное вещество блокирует (или облегчает) проведение. Межнейронный или нервно-мышечный синапс представляет собой сложное и разнородное в морфологическом и функциональном отношении образование. Поэтому и нейротропные средства могут проявлять свое действие на различные элементы синапса: пресинаптические окончания, субсинаптическую мембрану, электровозбудимую мембрану, а также на процесс выделения и рецепции медиатора, на процесс распространения возбуждения от специализированной хеморецептивной мембраны к окружающей ее электровозбудимой мембране клетки.

Дифференцированное действие некоторых фармакологических веществ на различные элементы синапса было показано А. И. Шаповаловым (1961) для центральных и, особенно подробно, для нервно-мышечных синапсов, поскольку размеры и анатомические особенности последних позволяют производить отведение от различных отделов посредством внутриклеточных микроэлектродов. Таким способом было установлено, что ионы магния, кальция, некоторые метаболитические ингибиторы (хлористый кадмий) вызывают пресинаптический блок проведения, воздействуя на тонкие разветвления двигательного нерва. Курареподобные препараты (как конкурентного, так и деполяризующего типа) влияют на субсинаптическую мембрану, понижая чувствительность концевой пластинки к медиатору. Наркотические вещества (уретан, нембутал) вызывают блок в области контакта субсинаптической мембраны с окружающей ее электровозбудимой мембраной. Снижение возбудимости последней затрудняет возникновение пиковых потенциалов, несмотря на то, что потенциалы концевой пластинки не изменялись.

Таким образом, даже при проведении фармакологических исследований на клеточном уровне необходимо дифференцировать действие нейротропных средств на различные структурные и функциональные элементы нервных клеток.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГОМОФЕНОТИАЗИНА И ГОМОАКРИДАНА

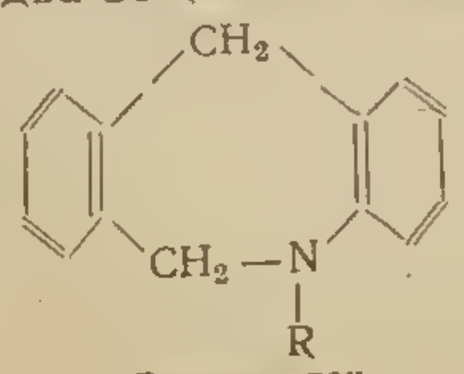
З. Вотава, И. Метышова

Научно-исследовательский институт фармации и биохимии
(Прага)

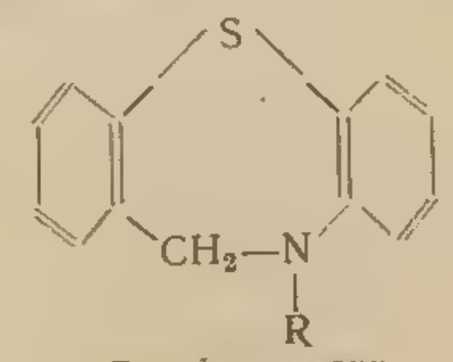
В группе производных фенотиазина было получено много фармакологически важных препаратов, оказывающих значительное влияние на центральную и вегетативную нервные системы. Хлорпромазин, у которого один атом водорода фенотиазинового ядра замещен в 3-м положении хлором, получил значительное распространение благодаря выраженному влиянию на центральную нервную систему и эффективности при лечении психических заболеваний. При дальнейшем исследовании, производимом в широких масштабах, были синтезированы новые вещества с изменениями как в ядре фенотиазина, так и в боковой алифатической цепи.

Пытаясь получить новые фармакологически активные вещества, Боровичка и Протива синтезировали производные 1-аза-2, 3, 5, 6-дибензоциклогептадиена, для которых они предложили название гомоакридины, а Гах с Противой — производные 1-аза-4-тиа-2, 3, 5, 6-бензоциклогептадиена, для которых они предложили название гомофенотиазины. Как видно из структурных формул, речь идет о гетероциклических ядрах, в которых среднее кольцо фенотиазина или акридана расширено при помощи одной метиленовой группы на семичленное.

Сначала мы рассмотрим фармакологические свойства производных гомофенотиазина. Речь идет об изменениях в алифатической цепи, состоящей из диметиламиноэтила, пиперидинэтила, диметиламинопропила, диэтиламиноацетила, триэтиламиноацетила и триметиламинометила. Следовательно, первые четыре вещества содержат третичный азот, вторые два вещества — четвертичный азот.



Гомоакридан



Гомофенотиазин

При сравнении токсичности этих веществ, установленной при внутривенном впрыскивании мышам, видно, что у третичных веществ нет значительных различий, в то время, как четвертичные вещества являются приблизительно в 10 раз более токсичными. Из третичных веществ наименее токсичным является производное диэтиламинопропила, алифатическая цепь которого подобна известному препарату фенотиазинового ряда — промазину.

Большой трудностью при исследовании транквилизирующего действия этой группы веществ является отсутствие соответствующих объективных методов, которые бы в опытах на животных показали ожидаемое действие при клинических испытаниях. Для наших опытов мы избрали две пробы, которые мы считаем в некоторой степени специфическими для действия веществ типа хлорпромазина. Это — падение температуры тела при внутривенном введении и потенцирование барбитуратного наркоза.

Исследование гипотермического действия мы производили на группах мышей, которым впрыскивали исследуемые вещества внутривенно и измеряли температуру тела в прямой кишке при помощи специального термоэлемента.

Исследуемые вещества мы впрыскивали в дозах, соответствующих 5, 10 и 20% средней смертельной дозы, а температуру тела мы измеряли через 1, 2, 4 *ч* и через сутки после введения.

В результате исследований обнаружено, что падение температуры тела было гораздо меньшим, чем вызываемое хлорпромазином. Производные, содержащие метильные группы в аминогруппе, вызывали несколько большее падение температуры тела, чем производные, содержащие этильные радикалы. Интересно, что самое значительное понижение температуры было вызвано четвертичными производными.

Исследование влияния препаратов на длительность тиопенталового наркоза мы проводили на мышах. Тиопентал при внутривенном введении в дозе 40 *мг/кг* вызывал сон, продолжавшийся приблизительно 4 *мин*. Исследуемые вещества мы впрыскивали за 30 *мин* до последующего впрыскивания тиопентала, а именно в дозе, соответствующей 20% LD_{50}. Все опыты были проведены на группах по 10 мышей. Статистически оценивалось различие в длительности сна между контрольной группой при впрыскивании одного только тиопентала и группой, предварительно получившей исследуемое вещество.

В дальнейших двух сериях опытов мы исследовали влияние этих веществ на вегетативные функции, используя в качестве теста изолированную тонкую кишку морской свинки и крысы. При изучении антагонизма по отношению к сокращениям, вызванным гистамином, мы установили значительное действие у диметиламиноэтилпроизводных, которое было в 10 раз более выражено, чем действие дифенгидрамина, принятого за стандарт. Здесь проявилась известная закономерность, что вещества, содержащие этильные радикалы в аминогруппе, являются в противогистаминном отношении менее действенными, чем вещества, содержащие метильные группировки.

При исследовании противоацетилхолинового действия, где мы сравнивали действие веществ с пропиваном как стандартом, все исследуемые вещества показали сравнительно низкую активность.

Далее мы исследовали местноанестезирующее действие веществ, а именно: при поверхностной анестезии роговой оболочки глаза в сравнении с кокаином, взятым в качестве стандарта, и при инфильтрационной анестезии кожи в сравнении с новокаином как стандартом. Эти опыты производились на морских свинках.

Все третичные вещества показали сравнительно высокое местноанестезирующее действие, особенно при поверхностной анестезии. В противоположность этому четвертичные вещества в обоих опытах оказались недействующими. Длительность местной анестезии была сравнительно большой, а возвращение к нормальным реакциям было нерегулярным, что указывало на частичное повреждение нервной проводимости.

В последнем опыте мы исследовали на мышах влияние исследуемых веществ на токсичность введенного внутривенно пентазола, что давало возможность обосновать влияние веществ на развитие судорог. Изменение токсичности, однако, не было однозначным; после введения третичных веществ наступало скорее усиление судорог, а после введения четвертичных веществ — скорее ослабление их.

Очень хорошо известно, что замена в положении 3-фенотиазинового ядра существенно повышает нейролептические свойства его производных. Поэтому мы исследовали и у наших производных гомофенотиазина влияние аналогичного замещения хлором.

Мы проверили это изменение структуры на примере двух веществ, где алифатическими цепями были диметиламинопропиловый (соответствующий промазину и хлорпропазину) и диэтиламиноацетиловый остатки.

При исследовании на мышах мы установили, что замещение хлором несколько понижает токсичность веществ. В случае пропиловой цепи это различие было статистически достоверным.

Гипотермическое действие значительно усилилось при введении атома хлора в 3-е положение производного с пропиловой цепью, в то время, как у производного с ацетиловой цепью введение атома хлора не отразилось на гипотермическом эффекте.

Замещение хлором также очень усилило потенцирующее влияние первого вещества на тиопенталовый наркоз, длительность которого увеличилась на 50%. В противоположность этому у второго вещества подобное изменение структуры лишь в незначительной степени повысило влияние на тиопенталовый наркоз.

Влияние на вегетативные функции при введении хлора в молекулу обоих веществ понизилось. Однако необходимо принять во внимание, что эти свойства у исследованных веществ не были слишком выраженными.

Местноанестезирующее действие при замещении хлором в существенной степени не изменялось, однако во всех случаях здесь наблюдалась скорее тенденция к понижению.

Готовность к развитию пентазоловых судорог после введения хлорзамещенных гомофенотиазина немного понизилась.

Следовательно, можно полагать, что в группе производных гомофенотиазина при замещении хлором в ядре усилились транквилизирующие свойства, аналогично группе фенотиазина.

Далее мы рассмотрим фармакологические свойства производных гомоакридана. Эта группа веществ привлекла внимание в связи с открытием значительного противодепрессивного действия имипрамина, являющегося только структурным изомером нашего вещества с диметиламинопропиловой боковой цепью. Имипрамин, известный под фабричным названием тофранил, считают с терапевтической точки зрения самым лучшим веществом при лечении депрессивных состояний.

Токсичность четвертичных производных гомоакридана была также в 10 раз выше, чем их третичных аналогов. В противоположность этому, при пероральном введении четвертичные производные были менее токсичными, чем третичные, так что отношение их токсичности при внутривенном к токсичности при пероральном введени составляло приблизительно 1 : 100, между тем как это отношение у третичных веществ составляло от 1 : 3 до 1 : 10. В гипотермическом действии нам не удалось установить никакой закономерности между химическим строением и активностью, так как эта группа веществ не проявляла значительных гипотермических свойств.

Некоторые третичные вещества увеличивали длительность тиопенталового наркоза, в противоположность этому все четвертичные вещества сокращали длительность тиопенталового наркоза. Следовательно, и в этом опыте группа производных гомоакридана не проявила характерных транквилизирующих свойств.

Противогистаминная активность более выражена у третичных веществ с диметиламиноэтиловой и диметиламинопропиловой цепями, которые были в 10 раз активнее, чем дифенгидрамин. При квартернизации противогистаминные свойства веществ весьма значительно понизились.

В противоположность этому противоацетилхолиновое действие у большинства веществ при квартернизации усилилось, но в сравнении с применяемыми в клинике четвертичными веществами типа оксифенония это действие было немного меньшим.

При изучении местноанестезирующих свойств мы установили, что производные гомоакридана с третичным азотом проявляют значительную активность, между тем как четвертичные вещества в этом отношении являются недействующими.

Влияние препаратов на токсичность пентазола не было постоянным и скорее наблюдалось понижение токсичности последнего.

Если мы сравним результаты основных проб, т. е. влияние на тиопенталовый наркоз и на температуру тела дериватов гомофенотиазина и фенотиазина, то увидим, что производные гомофенотиазина оказывают гораздо более слабое действие лишь при незначительном понижении токсичности. Создается впечатление, что их фармакологические свойства в качественном отношении несколько отличаются друг от друга.

При сравнении гомоакридана с диметиламинопропиловой цепью, названного нами пропазепином, с имипрамином установлено, что эти стерические изомеры по своим фармакологическим свойствам очень похожи друг на друга. Их токсичность при внутривенном введении является почти одинаковой. Результаты неспецифического теста на вращающейся палочке дают аналогичные средние действующие дозы. Оба вещества незначительно потенцируют тиопенталовый наркоз и обладают весьма слабым гипотермическом действием.

Следовательно, в заключение можно сказать, что при расширении среднего фенотиазинового кольца на одну метильную группу понижаются транквилизирующие свойства этих веществ. При исследовании зависимости действия от характера боковой алифатической цепи мы установили, что в группе гомофенотиазинов имеют место закономерности, подобные тем, которые были установлены для группы фенотиазина. Диметиламиновая группа является более выгодной, чем диэтиламиновая, ацетилирование понижает действие, а квартернизация азота приводит к понижению транквилизирующих свойств и исчезновению местноанестезирующего действия. Группа гомоакридана является очень интересной ввиду фармакологической близости с противодепрессивным веществом имипрамином.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОРОГА ЭЛЕКТРОШОКА

К. Гейманс, А. Делануа, А. Шепдрайер и *Пьет*

Институт фармакологии им. Ж. Ф. Гейманса, Университет г. Гента (Бельгия) [1]

Введение. Для изучения влияния различных фармакологических агентов на судорожные характеристики электрошока у кроликов были определены оптимальные условия, в которых следует применять электрошок.

В первоначальном методе Серлетти и Бини (Cerletti, Bini, 1938, 1940) переменный ток с частотой 50—80 *гц* при напряжении от 50 до 100 *в* подводился через височные электроды в течение короткого времени (0,1 *сек*). Недостатки этого метода состоят в том, что судорожный порог очень велик и подводится много энергии. Поэтому Фридман и Вилькокс (Friedman, Wilcox, 1942) предложили выпрямлять переменный ток с тем, чтобы только половину волн использовать для электрошока и таким образом заметно снизить общий подвод энергии.

Либерсон (Lieberson, 1945, 1947) систематически изучал на людях и животных продолжительность и частоту стимуляции, а также используемое напряжение. Из этих наблюдений Либерсон сделал заключение, что форма волны должна быть прямоугольной, а частота — около 120 *гц*. Кроме того, продолжительность каждого импульса не должна превышать 2 *мсек*, так как порог не снижается при использовании импульсов большей продолжительности.

Применение способа Либерсона значительно снижает минимальный эффективный ток для получения электрошока и ограничивает общую электроэнергию, рассеянную во время шока, в пределах от 0,5 до 1,5 *вт/сек*.

Метод. Все опыты проведены на ненаркотизированных кроликах весом от 1,5 до 2,5 *кг*. Кожа над височными областями сбривается и смазывается контактной пастовой смесью. К этим местам прикладываются два посеребренных медных электрода диаметром 15 *мм* при постоянном давлении с помощью двух спиральных пружин. Электроды присоединяются к мостику сопротивления типа I Б-2. Сопротивление

[1] Перевел с английского В. Е. Рыженков.

измеряется переменным током частотой 1000 *гц*. Точность измерений, находящаяся в пределах 5%, является достаточной для определения напряжения, которое необходимо применить в данном диапазоне энергии. Следует подчеркнуть, что хороший контакт между электродами и кожей является очень важным для точного измерения сопротивления. Кроме того, следует повторять измерения сопротивления до тех пор, пока не будут получаться стабилизированные и повторяющиеся результаты. Измерения сопротивления дают возможность рассчитать напряжение, которое следует применять для того, чтобы получить заранее установленную энергию стимуляции. Используется стимулятор Грасса (модель SЧB), который дает импульсы прямоугольной формы различной частоты, запаздывания, продолжительности и напряжения.

Импульсы были применены с частотой 125 *гц*, длительностью 2 *мсек* и запаздыванием 6 *мсек*, причем время стимуляции контролировалось синхронизирующими часами, установленными на 0,5 *сек*.

На проводниках стимулирующих электродов осуществляется управление катодным осциллоскопом. Расчеты электрической энергии проводились следующим способом.

Количество электричества (W), проходящее через голову, определяется произведением напряжения (V) и силы тока (I), причем сила тока рассчитывается по сопротивлению (Z) головы: $W = V \cdot I$ или, ввиду того, что $V = Z \cdot I$, то $W = Z \cdot I^2$.

В том случае, когда продолжительность стимуляции равна 0,5 *сек*, W должно быть умножено на 0,5 и тогда даст значения, выраженные в ватт-секундах, т. е. количество примененного электричества. Так как применяемая частота составляет 125 *гц* и продолжительность каждого импульса 2 *мсек*, произведение $Z \cdot I^2$ следует умножить на $125 \times 0{,}002 \times \times 0{,}5$, т. е. умножить на 0,125, чтобы получить значения, выраженные в ватт-секундах.

Для того, чтобы определить V, сначала определяется I

$$I = \sqrt{\frac{W \cdot сек}{0{,}125 \cdot Z}}$$

и умножается на Z.

$$V = Z\sqrt{\frac{W \cdot сек}{0{,}125 \cdot Z}} = \sqrt{\frac{Z \cdot W \cdot сек}{0{,}125}}.$$

Значения V нанесены на график — в зависимости от значения Z для различных энергий (рисунок).

Результаты. Типичный пример важности величины общего подвода электрической энергии для получения электрошоковых судорог приведен в табл. 1. В этом опытном применении импульса с постоянным напряжением (50 *в*) и длительностью (2 *мсек*) при разных частотах видно, что общее количество рассеянной энергии в животном составляет 0,32 *вт/сек* при частоте токе 50 *гц* и 0,58 *вт/сек* при частоте 125 *гц*. В первом случае не наступило судорог, в то время как во втором наблюдались типичные приступы. Применение импульсов

с частотой 50 *гц*, имеющих длительность 10 *мсек* и напряжение 37 *в*, на том же самом животном на неделю позже вызывало судороги и рассеяние энергии, равное 1,85 *вт/сек*. Эти данные иллюстрируют факт, что измерение сопротивления, которое при данном напряжении определяет интенсивность импульса, является очень важным фактором для оценки стимулирующего напряжения, которое следует применять.

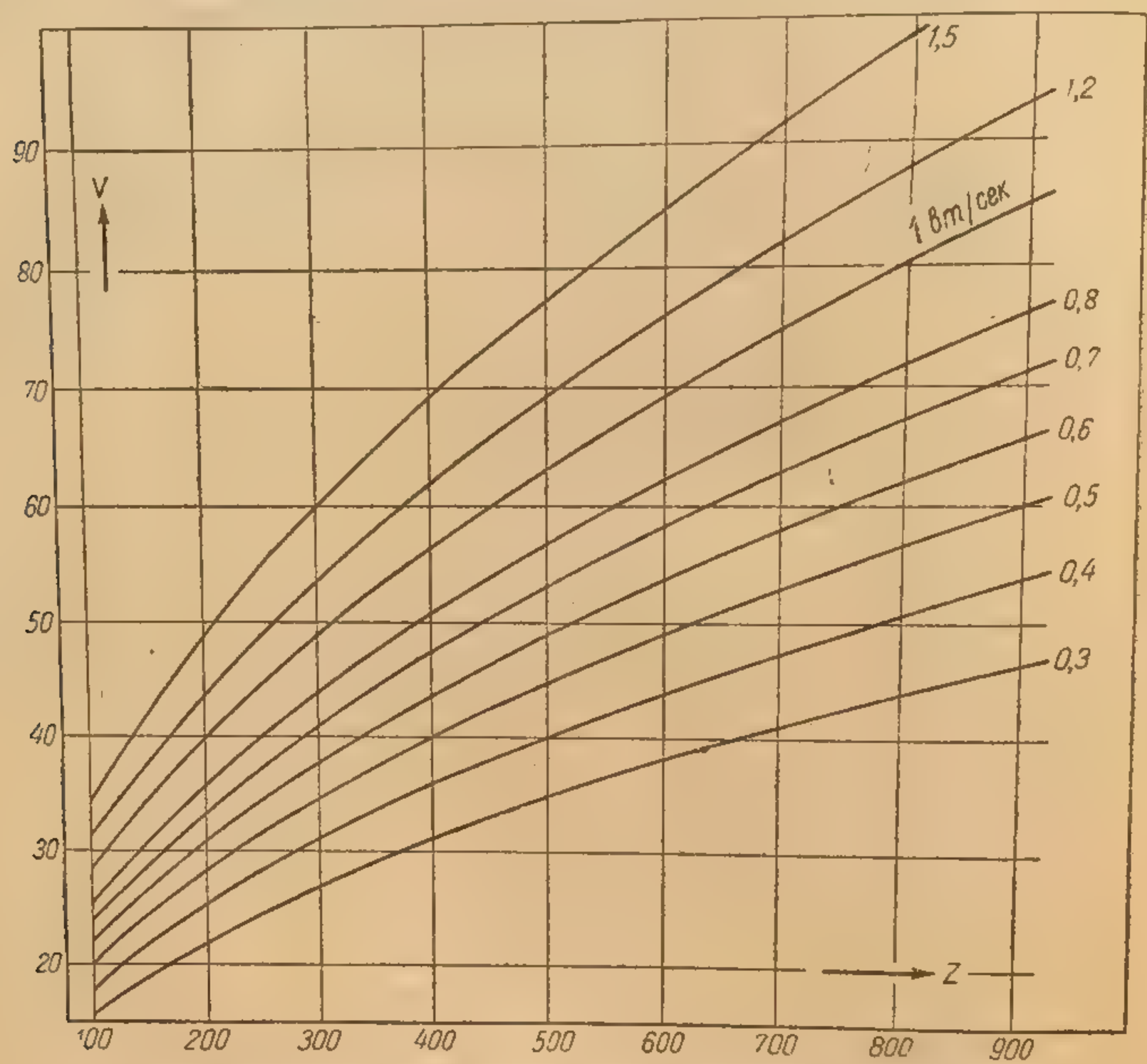


График зависимости напряжения тока от значений сопротивления.

По оси ординат — значение напряжения (*V*) в вольтах; по оси абсцисс — значение сопротивления (*Z*) в омах.

Таблица 1

Частота, *гц*	Запаздывание, *сек*	Продолжительность, *сек*	Сопротивление (*Z*)	Напряжение (*V*)	Сила тока (*I*)	Скрытый период, *сек*	Энергия, *вт/сек*
50	18	2	390	50	128	—	0,32
125	6	2	350	50	145	2	0,58
50	10	10	185	37	200	3	1,85

Более того, эти данные показывают, что частота и продолжительность, так же как и напряжение применяемого импульса, определяют общее количество электричества, рассеянного в животном.

Таблица 2

Характеристика электрошока для импульса частотой 125 *гц*, длительностью 2 *мсек*, запаздыванием 6 *мсек* и длительностью применения 0,5 *сек*

Кролик №	Сопротивление до электрошока	Сопротивление после электрошока	Напряжение (*V*)	Скрытый период, *сек*	Длительность тонической фазы, *сек*	Общий подвод энергии, *вт/сек*
1	280	240	33	3	14	0,5
2	500	470	44,5	5	16	0,5
3	260	250	32,5	4	17	0,5
4	360	330	38	2	17	0,5
5	440	430	42	4	16	0,5
6	400	400	40	4	15	0,5
7	390	370	39,5	5	17	0,5
8	330	330	36,5	3	17	0,5
9	350	330	37,5	3	17	0,5
10	360	360	38	3	16	0,5

Было найдено (табл. 2), что характеристики электрошока — два измеренных параметра, которыми являются скрытый период и продолжительность тонической фазы для импульсов частотой 125 *гц*, длительностью 2 *мсек*, с запаздыванием 6 *мсек*, длительностью стимуляции 0,5 *сек* и общим подводом энергии 0,5 *вт/сек*, являются вполне воспроизводимыми.

Величина 0,5 *вт/сек* для полного подвода энергии оказалась критической, так как не может быть получен типичный приступ электрошока при более низком подводе энергии. Имеется тенденция к более низким значениям сопротивления после того, как произойдет типичный приступ. Более того, наблюдались повышенные уровни порога за период времени от 20 до 75 *мин* после применения первого электрошока.

Обсуждение. Как было показано, судорожная реакция на электрошок у кроликов является пропорциональной количеству рассеянного электричества. В том случае, когда это количество является слишком малым, реакции не происходит. При увеличении количества можно наблюдать следующие синдромы:

1. Наличие небольших нерегулярных клонических движений, более или менее продленный скрытый период, фазы регулярных клонических движений различной интенсивности и длительности.

2. Наличие небольших нерегулярных клонических движений, более или менее продолженный скрытый период, более или менее выраженное сгибание передних лап, клоническая фаза различной интенсивности и длительности.

3. Наличие небольших нерегулярных клонических движений, более или менее продолженный скрытый период, более или менее выраженное сгибание передних и задних лап, клоническая фаза различной интенсивности и длительности.

4. Наличие небольших нерегулярных клонических движений, более или менее продолженный скрытый период, сгибание передних и задних лап, более или менее выраженное вытягивание как передних, так и задних лап, сопровождаемое более или менее выраженным напряжением туловища, клоническая фаза длится меньше и менее выражена.

5. Наличие короткого скрытого периода или его отсутствие; сильное, небольшой длительности сгибание как передних, так и задних лап, сопровождаемое внезапным, очень выраженным и долго длящимся вытягиванием как передних, так и задних лап; очень короткая клоническая фаза или в большинстве случаев отсутствие ее.

Можно видеть, что существует зависимость между тонической и клонической фазами судорожного синдрома электрошока: чем значительнее тоническая фаза, тем больше снижена клиническая, и наоборот. Когда первая фаза максимальна, вторая — не появляется. В фармакологическом изучении антиэпилептических и успокаивающих веществ применяется электрошок, хотя и менее широко, чем шок от метразола.

В этих опытах был применен супрамаксимальный шок в соответствии с методом Томана и сотрудников, т. е. когда дается электрический импульс в 6 раз выше, чем минимальный, необходимый для вызывания симптома судорог, как описано в пункте 1. В этих экспериментах, которые позволяют исследовать влияние веществ на максимальную тоническую фазу электрошока, в качестве критерия антисудорожного потенциала используется уменьшение вытягивания задних лап.

В наших экспериментах использовался синдром, описанный в пункте 4, как соответствующий типичной картине электрошока, а минимальное количество электричества, необходимое для получения этого синдрома, было использовано в качестве критерия судорожного порога. Это минимальное количество электроэнергии было определено путем замера сопротивления головы, которое оказалось совершенно постоянной величиной у интактных кроликов и соответствует 0,5 *вт/сек*. В этих условиях скрытый период больше, тоническая фаза менее напряженна и клоническая фаза больше, чем у супрамаксимального шока, позволяя, таким образом, более точно анализировать влияние фармакологических веществ на порог электрошока и судорожные характеристики.

Вывод. Описана техника электрошока, которая позволяет путем измерения сопротивления головы вызвать типичный и полный приступ судорог, используя минимальное количество электричества. Для кроликов в описанных экспериментальных условиях это количество соответствует в среднем 0,5 *вт/сек*.

ЛИТЕРАТУРА

Cerletti U., Bini L. Boll. Acad. Med. Roma, 1938, 64, 136—138.
Cerletti U., Bini L. Riv. sper. di Frenc. 1940, 64, 311—359.
Friedman E., Wilcox P J. New Ment. Dis., 1942, 96, 56—63.
Lieberson W., Vall J. Biol. a. Med., 1945, 17, 571—578.
Lieberson W. Digest. Neur. Psych., 1947, 15, 72—78.
Toman J., Sminyard E., Coodman L. J. Neurophysiol., 1946, 9, 231—239.

ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ В РЯДУ АМИНОАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ БЕНЗИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

С. Н. Голиков, С. Г. Кузнецов

Институт токсикологии Министерства здравоохранения СССР (директор — чл.-корр. АМН СССР С. Н. Голиков)

Мы считаем своим приятным долгом посвятить эту статью действительному члену АМН СССР профессору С. В. Аничкову, внесшему крупный вклад в разработку проблем фармакологии нервной системы.

Изучая в течение ряда лет вопросы зависимости между химическим строением и действием холинолитических веществ, мы постоянно обращались к плодотворным идеям С. В. Аничкова, которые имели возможность воспринять не только из его научных трудов, но и путем длительного личного общения.

С. В. Аничков в результате глубокого теоретического анализа многочисленных собственных и литературных данных о холиномиметических и холинолитических веществах пришел к выводам, оказавшим решающее и весьма плодотворное влияние как на фармакологов, так и на химиков-синтетиков, занятых изысканием новых эффектных лечебных средств в этой группе физиологически активных веществ. С. В. Аничкову с сотрудниками (С. В. Аничков, 1952; С. В. Аничков и М. Л. Беленький, 1952; С. В. Аничков и М. Л. Беленький, 1953) удалось, в частности, вскрыть общие, наиболее существенные закономерности, лежащие в основе связи между химическим строением и действием холинолитических веществ и объяснить различия в фармакологических свойствах препаратов этого типа, исходя из представления о существовании нескольких отличных друг от друга видов холинореактивных систем.

Развитие С. В. Аничковым (1958) представления о центральных М- и Н-холинореактивных системах послужило толчком для плодотворной разработки советскими фармакологами целого нового направ-

ления исследований в области изыскания веществ преимущественно центрального действия (центральные холинолитики). Не останавливаясь на других чрезвычайно важных работах С. В. Аничкова и его сотрудников, мы хотели бы специально подчеркнуть значение этих фундаментальных его исследований, которые легли в основу наших собственных изысканий.

В целом ряде работ, вышедших в последние годы из лаборатории С. В. Аничкова, приводятся экспериментальные данные о новых центральных холинолитиках. Большинство этих веществ принадлежит к аминоалкиловым эфирам дифенилуксусной и дифенилгликолевой (бензиловой) кислот. Некоторые из них (дифацил и диазил) вначале нашли клиническое применение лишь в качестве спазмолитических средств. В дальнейшем С. В. Аничковым было открыто их успокаивающее действие, в связи с чем они стали широко применяться в качестве транквилизаторов.

Успокаивающий эффект этих веществ тесным образом связан с их преимущественным влиянием на центральную нервную систему. В связи с этим вполне закономерным является стремление получить новые центральные холинолитики, исходя из структуры дифацила и диазила. Успешная попытка в этом направлении была предпринята в последнее время в лаборатории С. В. Аничкова Н. В. Хромовым-Борисовым с сотрудниками (С. Ф. Торф, Н. В. Хромов-Борисов и М. Л. Инденбом, 1961), которые синтезировали хлоргидраты 1-диэтиламиноизопропиловых эфиров дифенилуксусной и бензиловой кислот, получившие соответственно названия: метилдифацила (I) и метилдиазила (II).

$$(C_6H_5)_2CH\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}OOCHCH_2N(C_2H_5)_2\cdot HCl \qquad (C_6H_5)_2C(\overset{\overset{CH_3}{|}}{O}H)COOCHCH_2N(C_2H_5)_2\cdot HCl.$$

(I) (II)

Из рассмотрения формул этих соединений видно, что они отличаются от дифацила и диазила соответственно наличием метильного радикала в диэтиламиноэтильной группе в β-положении по отношению к азоту. Предприняв такой синтез, авторы очень остроумно использовали данные о благоприятном влиянии на биологическую активность введения метильного радикала в определенное положение молекул различных фармакологически активных веществ.

Метилдифацил и метилдиазил, согласно данным П. П. Денисенко (1959, 1960, 1961), в отношении влияния на центральные М-холинореактивные системы оказались более активными по сравнению с дифацилом и диазилом. На этом основании оба препарата и особенно метилдиазил были рекомендованы для практического использования в качестве успокаивающих средств.

Таким образом, было показано, что в классе аминоалкиловых эфиров дифенилуксусной и бензиловой кислот введение метильного радикала в β-положение диалкиламиноалкильной части молекулы эфира приводит к возрастанию центральной холинолитической активности соединения. В этой связи возникает вопрос: какое влияние на фармакологические свойства аминоалкиловых эфиров может оказать введе-

ние метила не в β-, а в α-положение по отношению к азоту аминогруппы?

Сопоставляя химическое строение и холинолитическую активность ряда *N*-алкиламиноэтиловых эфиров бензиловой кислоты (содержащих вторичную аминогруппу), мы обнаружили, что *N*-третичнобутиламиноэтиловый эфир (III) по холинолитическому действию

$$(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2CH_2NH-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}-CH_3$$

(III)

превосходит соответствующие *N*-метил-, *N*-этил-, *N*-пропил- и *N*-изопропилпроизводные. Нормальный и вторичный бутильные аналоги вообще были неактивны. Это наблюдение заставило думать, что высокой холинолитической активности в данном случае благоприятствует сильное разветвление цепи углеродных атомов алкильной группы, связанной с азотом, в α-положении от последнего. Вслед за этим у нас, естественно, возникло предположение, что аналогичного эффекта можно достигнуть путем введения метильных радикалов к α-углеродному атому этиленовой цепи эфира (соединяющей азот аминогруппы с эфирным кислородом). Такие эфиры, содержащие как вторичную, так и третичную аминогруппу, были синтезированы в Институте токсикологии (С. Г. Кузнецов и А. В. Ельцов, 1962), исходя из бензиловой кислоты и соответствующих аминоспиртов, методом, исключающим возможность их изомеризации в процессе синтеза. Химическое строение этих веществ может быть представлено следующей общей формулой:

$$(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2-\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}-\overset{\overset{R'}{/}}{\underset{\underset{R^2}{\backslash}}{N}}\cdot HCl$$

$R = H,\ CH_3;\ R' = H,\ CH_3,\ C_2H_5;\ R^2 = H,\ CH_3,\ C_2H_5,\ H-C_3H_7,$
$изо-C_3H_7,\ H-C_4H_9$

Среди полученных веществ было и изомерное метилдиазилу соединение — ИТ-220 (IV), присутствующее в метилдиазиле, согласно данным авторов препарата, в качестве примеси.

$$(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}H(C_2H_5)_2\cdot HCl$$

(IV)

Основное внимание в изучении фармакологических свойств синтезированных соединений, учитывая данные П. П. Денисенко о преобладании у метилдиазила М-холинолитического действия, было направлено нами на изучение именно этого вида активности. Кроме того, исследовалась токсичность соединений. Поскольку оказалось, что синтезированным веществам присуще центральное действие, мы сочли необходимым выявить характер и выраженность влияния двух наиболее

активных препаратов (ИТ-207 и 217) на условнорефлекторную деятельность животных. Это давало нам возможность сопоставить влияние веществ на холинергические синапсы мозга с изменениями условнорефлекторной деятельности.

Центральное М-холинолитическое действие препаратов изучалось в опытах на мышах, на так называемой ареколиновой модели (С. Н. Голиков, 1956), позволяющей не только выявить силу блокирующего влияния препаратов на М-холинореактивные системы мозга, но и сопоставить это действие с влиянием на периферические холинорецепторы слюнных желез [1].

М-холинолитическая активность и токсичность аминоэфиров $(C_6H_5)_2C(OH)COOR \cdot HCl$

ИТ	R	Холинолитическая активность (ED_{50})		Токсичность (LD_{50})
		периферическая	центральная	
119	$CH_2CH_2NHCH_3$	17±2,2	28±3,4	220±26,1
218	$CH_2CH(CH_3)NHCH_3$	3,2±0,52	2,6±0,42	260±32,2
219	$CH_2C(CH_3)_2NHCH_3$	1,4±0,28	1,4±0,22	85±11
203	$CH_2C(CH_3)_2NHC_2H_5$	12,5±2	8,2±1,8	108±10
204	$CH_2C(CH_3)_2NH\ C_3H_7$—н.	В нетоксических дозах не активен		161±9,6
205	$CH_2C(CH_3)NHC_3H_7$—изо	7,3±1,07	7,8±1,1	69±7,8
206	$CH_2C(CH_3)_2NHC_4H_9$	Не активен		126±21
Бензацин	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	0,9±0,15	1,2±0,08	250±32
217	$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$	0,5±0,09	0,34±0,07	141±12
207	$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$	0,19±0,02	0,15±0,01	94±9,3
Диазил	$CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	0,36±0,03	0,4±0,03	152±21
220	$CH_2CH(CH_3)N(C_2H_5)_2$	0,25±0,05	0,17±0,02	105±11,6
208	$CH_2C(CH_3)_2N(C_2H_5)_2$	11±1,3	>100	590±59
202	$CH_2CH_2N(C_3H_7$—изо$)_2$	6,2±0,5	1,4±0,22	225±27

В таблице представлены дозы (ED_{50}) препаратов, подавляющие ареколиновый тремор (центральное действие) и саливацию (периферическое действие). Данные подвергнуты статистической обработке методом Миллера и Тейнтера (см. М. Л. Беленький, 1959). Для сопоставления в таблицу включены данные о бензацине, диазиле и *N*-метиламиноэтиловом эфире бензиловой кислоты (ИТ-119). В таблице приводятся также данные токсичности исследованных соединений для мышей при подкожном введении.

Сопоставление холинолитической активности препаратов с их химическим строением показывает, что введение метильных радикалов в α-положение этиленовой цепи молекулы эфира сильно влияет на его холинолитическую активность, повышая ее в подавляющем большинстве случаев.

---

[1] В выполнении экспериментальной части работы большую помощь нам оказали А. А. Петропавловская и М. А. Разумова, которым мы приносим свою благодарность.

Оказалось, что для проявления максимальной холинолитической активности в данном ряду соединений важно достижение некоторого оптимума заполнения пространства алкилами вокруг аминогруппы. Если этот оптимум не достигнут или превышен за счет суммарного стерического эффекта алкильных групп, как в этиленовой цепи, так и в непосредственно связанных с азотом радикалах, то холинолитическая активность падает.

В соответствии с известными данными эфир бензиловой кислоты и 2-диэтиламиноэтанола (диазил) значительно активнее его *N,N*-диметильного аналога (бензацина). Однако введение в их молекулы одного метила в этиленовую цепь (ИТ-217 и ИТ-220) приводит к заметному уравниванию их активности; введение же двух метильных групп (ИТ-207 и ИТ-208) делает *N,N*-диэтильное производное крайне малоактивным (превышение оптимума заполнения пространства) при сохранении высокой активности у *N,N*-диметильного аналога. По-видимому, также вследствие превышения оптимума заполнения пространства эфир диизопропиламиноэтанола (ИТ-202) менее активен, чем эфир 2-диэтиламиноэтанола (диазил).

При переходе от эфира 2-метиламиноэтанола (ИТ-119), не содержащего метила в α-положении этиленовой цепи, к соединениям ИТ-218 и ИТ-219, холинолитическая активность закономерно повышается.

Интересно, что препарат ИТ-219, содержащий два метила в указанном положении, является почти столь же активным холинолитиком, как и бензацин, хотя в отличие от последнего он содержит вторичную аминогруппу, не обеспечивающую в других случаях достаточно высокой холинолитической активности.

В ряду веществ ИТ-219, 203, 204, 205 и 206 активность падает с ростом величины алкильной группы у атома азота, при этом оказывается, что изопропильное производное (ИТ-205) гораздо более активно, чем нормальнопропильное (ИТ-204), и несколько более активно, чем этильное производное (ИТ-203).

Установленные факты говорят за то, что роль катионной головки холинолитического (и холиномиметического) вещества нельзя свести только к ее электростатическому взаимодействию с анионным центром рецептора. Радикалы, присоединенные к азоту, по-видимому, сами активно участвуют в этом процессе. Наиболее ярким подтверждением этого является наличие выраженного холинолитического действия у 3,3-диметилбутилового эфира бензиловой кислоты (Функе, Реккер и др., 1959) (V), вовсе не содержащего азота, а следовательно, и не ионизирующего, но имеющего в соответствующем положении третичнобутильный радикал, стерически имитирующий триметиламмониевую группу.

$$(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}-CH_3$$
(V)

Токсичность исследованных препаратов в большинстве случаев близка или превышает токсичность диазила. При сопоставлении токсичности препаратов с их холинолитической активностью четкой зависимости не наблюдается. В то же время следует отметить, что наименьшей токсичностью обладает препарат ИТ-208, практически не влияющий на центральные холинореактивные системы.

Важно отметить, что у многих исследованных препаратов центральная холинолитическая активность выражена в достаточно высокой степени, причем у большинства из них она проявляется в менее высоких дозах, чем периферическая. Это относится, в частности, и к изомерному метилдиазилу — препарату ИТ-220 (IV). При переходе от диазила к этому препарату наиболее сильно возрастает центральная холинолитическая активность, в то время как периферическая — повышается в меньшей степени. Эти данные позволяют отнести исследованные вещества к холинолитикам преимущественно центрального действия. Два из наиболее активных препаратов этого рода (ИТ-207 и ИТ-217) были выбраны нами для изучения влияния этих соединений на высшую нервную деятельность. Исследовалось действие препаратов на пищевые двигательные условные рефлексы (метод П. С. Купалова). Оба препарата были исследованы на одной и той же собаке, так как оказалось, что чувствительность отдельных животных к этим препаратам сильно колеблется, что затрудняет сопоставление полученных данных.

Опыты показали, что по характеру вызываемых нарушений условнорефлекторной деятельности действие исследованных препаратов принципиально не отличается от эффектов, вызываемых другими холинолитиками, подробно описанными в литературе (М. Я. Михельсон, 1957; А. Т. Селиванова, 1958; С. Н. Голиков, В. Е. Шелоханова, А. Т. Селиванова, 1960, и др.). Мы исследовали действие минимальных доз холинолитиков, которое характеризуется нарушениями процессов внутреннего дифференцировочного торможения и ослаблением раздражительного процесса и не сопровождается изменением безусловных рефлексов, что лишний раз подчеркивает превалирование у этих соединений центральных эффектов.

При сопоставлении минимальных доз препаратов, вызывающих первоначальные изменения условных рефлексов, оказалось, что препарат ИТ-207 проявляет свое действие в дозе 0,05 *мг/кг*, в то время как доза препарата ИТ-217 была в четыре раза больше (0,2 *мг/кг*). Близкие отношения наблюдались и в случае исследования центральной холинолитической активности тех же препаратов. Оказалось, что эффективная доза препарата ИТ-217 примерно в 3 раза превышает дозу препарата ИТ-207. Эти данные свидетельствуют об участии холинергических механизмов в условнорефлекторной деятельности.

Приведенные в настоящем сообщении данные свидетельствуют о том, что введение метильных радикалов в α-положение аминоалкильной части эфиров бензиловой кислоты приводит к усилению их центральной М-холинолитической активности подобно тому, как это было установлено в лаборатории С. В. Аничкова в случае введения метильного радикала в β-положение той же части молекулы эфира. Прове-

денное исследование показало, что соединения, содержащие разветвления углеродной цепи в виде метильных групп в α-положении к азоту аминогруппы, могут представлять интерес как центральные холинолитики. Установленный факт зависимости холинолитической активности соединения от стерических влияний вблизи от аминогруппы может представлять интерес с точки зрения механизма взаимодействия холинолитика с холинорецептором.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков С. В. В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. М.—Л., 1952.

Аничков С. В. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., 1958, 5.

Аничков С. В. и Беленький М. Л. Фармакол. и токсикол., 1952, 6, 18.

Аничков С. В. и Беленький М. Л. Фармакол. и токсикол., 1953, 1, 5.

Беленький М. Л. В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959.

Голиков С. Н. Фармакол. и токсикол., 1956, 1, 38.

Голиков С. Н., Селиванова А. Т., Шелоханова В. Е. Фармакол. и токсикол., 1960, 1, 8.

Денисенко П. П. Ежегодник ИЭМ за 1958 г., Л., 1959, 213.

Денисенко П. П. Вестн. АМН СССР, 1960, 2, 20.

Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1960, 3, 206.

Денисенко П. П. Научн. информ. АМН СССР, 1961, 1, 16.

Кузнецов С. Г. и Ельцов А. В. Журн. общ. химии, 1962, 2.

Михельсон М. Я. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957.

Селиванова А. Т. Тезисы 18-го совещания по проблемам высшей нервной деятельности. Л., 1958, 1, 131.

Торф С. Ф., Хромов-Борисов Н. В. и Инденбом М. Л. Мед. пром. СССР, 1961, 12, 19.

Funke A. B. u. a. Arzneimittelforschung, 1959, 9, 537.

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПУСТОГО ЖЕЛУДКА И ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Л. Л. Гречишкин

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР (Ленинград)

Несмотря на то, что еще в XIX в. некоторыми зарубежными авторами (Moritz, 1895; Ducceschi, 1887) наблюдались сокращения пустого желудка, однако именно в павловской лаборатории было сделано открытие периодической деятельности желудка. И это не случайно. Подход И. П. Павлова к эксперименту, а именно применение хронического эксперимента как наиболее физиологичное наблюдение за процессами в организме дало возможность сделать это открытие. Многочасовое наблюдение за процессами в хроническом эксперименте позволило заметить периодичность процессов (О. П. Широких, 1901; А. М. Чешков, 1902; В. Н. Болдырев, 1904). Однако до 1914 г. изучение всех периодических процессов в организме велось только на собаках и, естественно, возник вопрос: является ли периодическая деятельность специфическим свойством организма собаки или она имеется и у других организмов?

Ответ на этот вопрос был дан студентом Казанского университета С. Аничковым в его работе «Периодическая деятельность пищеварительных путей у человека» (1914). Пожалуй, в истории науки наберутся лишь единичные случаи, когда первый робкий шаг человека в науку, первая его студенческая статья оказывается большим научным вкладом. Как раз такой оказалась первая научная работа С. В. Аничкова, впервые открывшая наличие периодической деятельности у человека. Эти данные вошли в главные руководства по физиологии человека как в России, так и за ее пределами и были использованы в диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта человека. В опытах на самом себе он обнаружил закономерную смену периодов покоя пустого желудка, периодическую секрецию пищеварительного тракта, описал их особенности. Хотя сокращения пустого желудка человека и были обнаружены за несколько лет до этого Кен-

ноном (Cannon, 1912), однако они ни в коей мере не связывались с периодической деятельностью. С. В. Аничкову удалось показать, что периоды сокращения пустого желудка человека совершенно не связаны с приступами чувства голода (Кеннон, 1912) или с ожиданием пищи (А. М. Чешков), они возникают спонтанно, без всяких видимых предвестников.

С тех пор и до настоящего времени Сергей Викторович не прекращал исследований в этой области. За эти годы им и его учениками проведены десятки научных работ о периодической деятельности с физиологической и фармакологической точек зрения.

Открытие периодической деятельности пробудило к ней интерес многих исследователей (Calson, 1919; Кеннон, 1912; Эдельман И. А., 1906). В схему периодической голодной деятельности не укладывались так называемые «кислые» непрерывные сокращения желудка натощак, обнаруженные И. А. Эдельманом (1906). В. Н. Болдыревым и школой Карлсона непрерывные сокращения пустого желудка рассматривались как принципиально отличные от периодических.

В 1924 г. С. В. Аничкову удалось обнаружить связь между постоянными и периодическими сокращениями пустого желудка. Оказалось, что после перегревания в термокамере собаки с правильной сменой периодов работы и покоя желудка у нее наступают постоянные сокращения желудка на фоне кислой секреции. Более интенсивному уровню обмена после перегревания соответствует и более интенсивная моторная деятельность желудка. Наблюдая различные типы сокращений желудка в состоянии голода у щенков, собак и людей, С. В. Аничков приходит к выводу о взаимосвязанности этих явлений, в основе которых лежит уровень общего тонуса жизненных процессов организма. Так, в статье «О непрерывных сокращениях пустого желудка» (1924а) он пишет: «...Между непрерывными сокращениями и периодической работой пустого желудка нет коренного различия, а первое явление есть лишь более интенсивная форма процесса, который обычно выражается в виде периодической деятельности». В одной из работ этого периода (1924с) им было отмечено, что период покоя, во время которого, как полагали Болдырев и Карлсон, желудок не совершает никаких движений, является лишь относительным покоем. При высоко чувствительной системе записи сокращений им были замечены, помимо дыхательных колебаний, давления в желудке, мелкие постоянные сокращения. В последнее время эти наблюдения полностью подтвердились современными электрографическими методами (М. А. Собакин, 1951) и особо чувствительной записью (А. И. Мордовцев, 1959). Итак, в желудке не бывает абсолютного покоя; смена периодов периодической деятельности является лишь сменой ритмов и амплитуд сокращений желудочной стенки.

Итогом этих наблюдений явилась классификация типов сокращений пустого желудка, данная С. В. Аничковым (1925) на основе ранней классификации Карлсона (1919). Разделяя сокращения пустого желудка на три типа (А, В, С), которые включают в себя как периодические, так и беспрерывные сокращения, он отмечает возможность

взаимоперехода от одного типа к другому у одного и того же животного в зависимости от возрастных и физиологических особенностей.

В. Н. Болдырев придавал периодической деятельности общебиологическое значение. Он писал: «Нужно согласиться,что периодическая деятельность — есть общая функция у многих животных, и я верю, что у всех» (1929). С этим нельзя не согласиться и сейчас, если под понятием «периодическая деятельность» подразумевать вообще секрецию и моторику в желудочно-кишечном тракте вне пищеварения. Однако он, располагая лишь данными о периодичности сокращений желудка у собаки, человека, некоторых птиц, морских свинок и коз, рассматривает этот важный признак периодической деятельности как обязательный для всех животных. В своих работах Болдырев неоднократно указывает на периодичность голодных сокращений желудка кошки и лягушки, но ни разу не приводит записей этих сокращений и не описывает их. Его ссылки на работу Д. В. Полумордвинова (1910) оказываются несостоятельными, так как в этой работе, выполненной на кошках, ни разу не упоминается о периодичности сокращений желудка. Позднейшими работами Паттерсона (Patterson, 1916) на лягушках и Пиррет (Perret, 1960) на кошках был показан непрерывный характер сокращений пустого желудка у этих животных. Н. Ю. Алексеенко и Л. Г. Воронин (1944) не подтвердили строго периодических сокращений желудка у обезьян, ранее описанных Паттерсоном (1914). В 1961 г. в лаборатории С. В. Аничкова были изучены сокращения пустого желудка кролика фистульным баллонографическим методом в хроническом эксперименте (Л. Л. Гречишкин). Моторная деятельность пустого желудка кролика в этих опытах представляла собой беспрерывные ритмические сокращения, совершающиеся с относительно постоянным ритмом и амплитудой.

Таким образом, предположения Болдырева не оправдались: периодические сокращения желудка свойственны не всем видам животных. Видовые особенности сократительной деятельности желудка, по-видимому, связаны с уровнем эволюционного развития и экологическими условиями вида. Периодические сокращения у одних видов животных и постоянные ритмические сокращения у других принципиально не отличаются одни от других, так как являются одним и тем же признаком особой деятельности организма вне пищеварения.

За 60 протекших лет со времени открытия периодической деятельности опубликовано более 200, главным образом отечественных, работ, посвященных ей. Многие стороны этого феноменального физиологического явления подвергнуты обстоятельному изучению, накоплено много фактов, построено много теорий. Но главный вопрос, который, пожалуй, возник сразу же после открытия периодической деятельности, о физиологическом смысле этого явления до сего времени так и остается нераскрытым.

Читая многочисленные работы В. Н. Болдырева, неутомимого энтузиаста своего открытия, удивляет логичность аргументации и стройность выдвинутой им теории периодической деятельности.

Согласно этой теории периодически выделяющиеся соки главных пищеварительных желез служат основными поставщиками ферментов для всех тканей организма, без которых жизнедеятельность клеток невозможна. Но в настоящее время эта теория представляет лишь научно-исторический интерес. Успехи цитологии и биохимии опровергли главную посылку Болдырева, показав, что живые ткани способны сами вырабатывать необходимые им ферменты. Однако до 20-х годов представления Болдырева были господствующими, и первые возражения против них последовали от бывшего соавтора Болдырева — С. В. Аничкова. В своей совместно с А. А. Лихачевым работе по влиянию перегревания на периодическую деятельность (1925) он установил, что с повышением температуры тела у животного и повышением обмена периодическая деятельность прекращается, зато после того как перегрев окончился, начинались беспрерывные частые и сильные сокращения желудка и появлялась кислая секреция. Эти факты нельзя было объяснить с позиций Болдырева. В момент наивысшей потребности организма в ферментах доставки их посредством периодической деятельности как бы не происходило. Спустя много лет работами Л. Е. Кабаковой (1944) и А. Д. Слонима (1952) установлено, что еще до возникновения периода работы у собаки резко возрастает основной обмен и потребление кислорода. Все это послужило подтверждением ранее полученных данных. Если в первых своих работах 1914 г. С. В. Аничков стоял еще на позициях Болдырева, то в работе с перегреванием в 1924 г. он впервые высказывает предположение о значении периодической секреции и моторики желудочно-кишечного тракта в экскреторной функции организма. Усиленное накопление продуктов обмена при периодическом повышении обменных процессов приводит к выделению их через пищеварительный тракт с помощью периодической секреции и моторики. Взгляд на периодическую деятельность как на экскреторный механизм до сего времени не утратил своего значения и нашел много сторонников (Л. Г. Воронин, 1938; И. П. Чукичев, 1935; А. И. Мордовцев, 1959). А. И. Мордовцев в своей докторской диссертации, посвященной периодической деятельности, нашел новые данные, подтверждающие это предположение. При накоплении в крови собаки продуктов обмена (уремия при перевязке мочеточников) периодическая деятельность усиливается, доходя до мощных беспрерывных сокращений желудка. Рвота и понос при уремии с высоким содержанием мочевины и других веществ в рвотных и фекальных массах еще раз подтверждает возможность экскреций через желудочно-кишечный тракт.

Строились и другие гипотезы о физиологической роли периодической деятельности в организме (приготовление к приему пищи, дезинфекция пищеварительного тракта, выдавливание накопившихся соков и слизи из стенки желудка и кишечника, безусловный сигнал голода для поисков пищи), но все они за недостатком экспериментальных фактов утратили свое значение, а вопрос о физиологическом смысле периодической деятельности так и остается окончательно нерешенным.

Если В. Н. Болдырев сосредоточил все свое внимание на изучении секреции при периодической деятельности, то Карлсона интересовали главным образом периодические сокращения желудка. Тот факт, что у некоторых животных движения желудка хотя и слабые, но сохраняются даже после перерезки блуждающих и чревных нервов, расценивался Карлсоном как доказательство независимости возникновения голодных сокращений от центральной нервной системы. Но каким образом тогда с правильной периодичностью возникают эти сокращения?

Карлсон полагал, что в крови периодически возникают вещества, действующие на стенку желудочно-кишечного тракта, приводя ее к сокращениям. Поискам этого гипотетического вещества или гормона были посвящены многие исследовательские работы. Действительно, в периоды сокращений кровь собаки приобретала некоторые новые свойства, в ней повышались холиноподобные вещества, повышалась активность холинэстеразы, но введением ацетилхолина и холина вызвать периодических сокращений не удавалось. Изучению действия симпатических и парасимпатических ядов на движение пустого желудка посвятил в эти годы свои исследования С. В. Аничков (1924, 1925). В качестве холиноподобных гуморальных агентов он выбрал фармакологические вещества пилокарпин и физостигмин, во многом повторяющие эффекты ацетилхолина. Хотя эти вещества и повышали моторную деятельность желудка, но вызванные ими сокращения, частые по ритму и малые по амплитуде, резко отличались от типичных периодических сокращений. В заключении он пишет: «...Возбуждение желудочно-кишечного тракта, вызываемое этими ядами, не идентично возбуждению, существующему в периоды работы... Тех сильных сгруппированных в периоды сокращений, которые характерны для двигательной деятельности пустого желудка, при помощи указанных ядов вызвать не удается; если такие сокращения обусловлены действием содержащихся в крови веществ, то эти последние по своему фармакодинамическому действию не аналогичны пилокарпину и физостигмину». Адреналин же во всех случаях давал отчетливое торможение сокращений желудка.

Эти работы послужили толчком к пересмотру взглядов Карлсона на механизм возникновения периодических сокращений посредством прямого воздействия гуморальных факторов на исполнительный орган. Стали накапливаться данные, все отчетливее указывающие на ведущую роль центральной нервной системы в этом процессе. Исследования послевоенных лет, проведенные С. В. Аничковым и его сотрудниками, показали следующее:

1) фармакологическая блокада вегетативных ганглиев, равно как и действие центральных холинолитиков на синапсы высших отделов центральной нервной системы, приводит к прекращению голодных сокращений желудка;

2) вещества, действующие преимущественно на стволовые образования мозга, как-то: аминазин, барбитураты, дифенин, дифацил, коразол, антифеин — оказывают более выраженное действие на периодиче-

скую деятельность, чем вещества коркового действия: кофеин, уретан, хлоралгидрат;

3) рефлексом с химиорецепторов каротидных клубочков, дуга которого замыкается в стволовых отделах мозга, можно отчетливо изменять характер сокращений пустого желудка (С. В. Аничков, 1954; В. Г. Старцев, 1958; Е. М. Малыгина, 1956; А. Е. Александрова, 1959; П. П. Денисенко, 1956, 1959; М. Н. Махсумов, 1961; Н. Г. Стройкова, 1957; Л. Л. Гречишкин, 1961).

Эти данные указывали на важную роль в механизме периодической деятельности подкорковых, стволовых отделов мозга. Но для обоснования этого положения необходимы были прямые экспериментальные доказательства.

Благодаря последним работам М. Б. Тетяевой (1960), А. И. Мордовцева (1961), К. В. Судакова (1960) значение центральных отделов нервной системы, а именно ее стволового отдела в механизме периодической деятельности, становится все более и более очевидным.

В 1961 г. под руководством С. В. Аничкова была разработана методика введения веществ в различные артерии мозга через полиэтиленовые катетеры у собак в хроническом эксперименте. Сущность ее состоит в том, что вещество, введенное в артерию мозга, проходя через район кровоснабжения и адсорбируясь там, действует непосредственно на центры. Как известно, в мозгу существуют два самостоятельных круга кровообращения. Один, из позвоночных артерий, кровоснабжает ствол и мозжечок мозга, другой, из внутренних сонных артерий через переднюю часть системы виллизиева круга, несет кровь во все вышележащие отделы. И хотя имеется возможность перехода крови из передней части виллизиева круга в задний и обратно, но сила и скорость тока крови во внутренних сонных и позвоночных артериях в нормальных условиях одинакова, и лишь резкие отклонения от нормы способны повести к перемещению крови и перевесу одного источника над другим.

Проделанные гистологические исследования района распределения краски в мозгу при введении ее в мозговые артерии подтвердили это положение. После введения катетера в артерии становилось возможным отличить периферическое действие вещества от центрального. Исследованные центральные нейротропные средства при таком способе введения вызывают эффект от ничтожных доз, в 10—15 раз меньших пороговых внутривенных доз. Было доказано центральное стимулирующее действие на периодическую моторную деятельность морфина и апоморфина и подтверждены данные А. И. Мордовцева (1959), который показал, что введение малых доз морфина и апоморфина вызывают внеочередной период сокращений желудка. Однако при внутримышечном введении этих веществ автор не мог утверждать, что этот эффект обусловлен именно центральным действием, хотя он и предполагал это. Этой же методикой удалось выяснить центральный характер тормозного действия метилдиазила и других нейротропных средств.

Школой С. В. Аничкова изменения периодических сокращений желудка при изучении центрально действующих средств рассматри-

ваются как показатель влияния этих веществ на подкорковые, стволовые образования мозга.

Павловский принцип нервизма и в изучении этого физиологического явления одержал победу.

ЛИТЕРАТУРА

Александрова А. Е. Фармакол. и токсикол., 1959, 3.
Алексеенко Н. Ю. и Воронин Л. Г. Изв. АН СССР, сер. биол., 1944, 3.
Аничков С. В. Неврол. вестн., 1914, 21, 3.
Аничков С. В. Русск. физиол. журн., 1924a, 7, 1—6.
Аничков С. В. Zschr. ges. exp. Med., 1924b, 42, 4/6.
Аничков С. В. Русск. физиол. журн., 1924c, 6, 4—6.
Аничков С. В. Русск. физиол. журн., 1925, 8, 1—2.
Аничков С. В. Тр. научного совещания по проблеме физиологии и патологии пищеварения, М.—Л., 1954.
Болдырев В. Н. Периодическая работа пищеварительного аппарата при пустом желудке. Дисс., СПб., 1904.
Болдырев В. Н. Ergebn. der Physiol., 1929, 29.
Болдырев В. Н., Аничков С. В. Харьковский мед. журн., 1914, 18.
Воронин Л. Г. Изв. Ин-та им. Лесгафта, 1938, 21, 1—2.
Гречишкин Л. Л. Тез. научн. конф., посвящ. профилактике и терапии язвенной болезни. Л., 1961.
Денисенко П. П. Фармакология иодистого 1,6-гексаметилен-бистриметиламмония. Автореф. дисс., Л., 1956.
Денисенко П. П. Ежегодник ИЭМ за 1958 г., Л., 1959, 213.
Кабакова Л. Е. Бюлл. экспер. биол., 1944, 18, 1—2.
Малыгина Е. И. Влияние триметина на центральную нервную систему. Автореф. дисс., Л., 1956.
Махсумов М. Н. Фармакол. и токсикол., 1961, 3.
Мордовцев А. И. Опыт анализа механизма внепищеварительной моторной деятельности желудка. Душанбе, 1959.
Мордовцев А. И. Сб.: Деятельность пищеварительной системы и ее регуляция в норме и патологии. М., 1961.
Полумордвинов Д. В. Неврол. вестн., 1910, 17, 1.
Слоним А. Д. В кн.: Животная теплота и ее регуляция в организме млекопитающих. М., 1952, 53.
Собакин М. А. и др. Тезисы научн. совещ. по проблемам физиологии и патологии пищеварения. Л., 1951, 67.
Старцев В. Г. Физиологич. журн. СССР, 1958, 44, 1.
Стройкова Н. Г. Бюлл. эксп. биол., 1957, 43, 5.
Судаков К. В. Бюлл. эксп. биол., 1960, 50, 11.
Тетяева М. Б. В кн.: Эволюция функции блуждающего нерва в деятельности желудочно-кишечного тракта. М.—Л., 1960.
Чешков А. М. Год семь месяцев жизни собаки после одновременного иссечения обоих блуждающих нервов на шее. Дисс., СПб., 1902.
Чукичев И. П. В кн.: Проблема белка в физиологии. М., 1935.
Широких О. П. Дневник XI съезда русских естествоиспытателей и врачей, 1901, 10, 488.
Эдельман И. А. Движения желудка и переход содержимого из желудка в кишечник. Дисс., СПб,. 1906.
Calson A. J. The Control of hunger in health and disease. Chicago, 1919.
Cannon W., Woshborn A. Am. J. Physiol. 1912, 29, 5.
Ducceschi V. Arch. Sci. Med., 1897, 2
Moritz. Zschr. Biol., 1895, 32.
Patterson T L. Am. J. Physiol., 1914, 33.
Patterson T. L. Am. J. Physiol., 1916, 42.
Perret G. E., Hesser F. H. Gastroenterology, 1960, 38, 2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ

П. П. Денисенко

Отдел фармакологии (зав. отделом — действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

В 1958 г. на основании накопившихся к тому времени экспериментальных данных действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков предложил выделить из обширного класса холинолитиков особую группу веществ, обладающих преимущественно центральными холинолитическими свойствами, и по указанному признаку назвать их «центральными холинолитиками». Исследования в этой области показали правомерность такого выделения, и термин «центральные холинолитики» принят к употреблению в отечественной и зарубежной литературе.

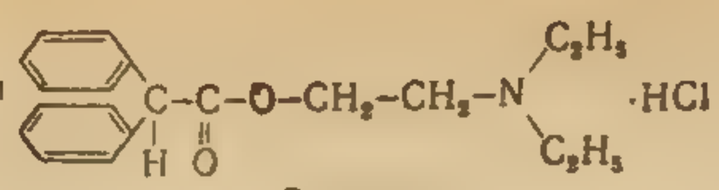
Вещества центрального холинолитического действия в большинстве своем являются сложными эфирами ароматических кислот и аминоспиртов.

Нами были изучены центральные холинолитические свойства 15 новых соединений, синтезированных С. Ф. Торфом и Н. А. Захаровой в лаборатории синтеза (зав.— чл.-корр. АМН СССР проф. Н. В. Хромов-Борисов) отдела фармакологии ИЭМ, а также было определено в сравнительном аспекте центральное холинолитическое действие этих и 9 ранее известных веществ следующего строения (см. стр. 68).

Сравнительная оценка фармакологической активности этих веществ приведена в таблице.

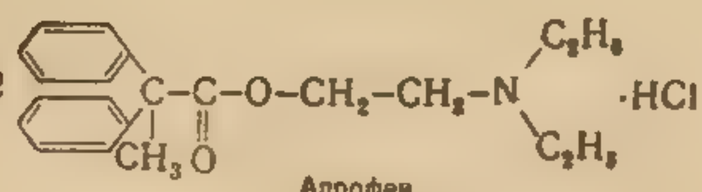
По специфичности и локализации проявления блокирующего действия центральные холинолитики могут быть подразделены на три подгруппы: 1 — типичные М-холинолитики (скополамин, метамизил, амизил), оказывающие блокирующее влияние преимущественно на холинореактивные системы синапсов восходящей системы ретикулярной формации и некоторых других подкорковых образований; 2 — вещества с выраженными Н-холинолитическими свойствами (спазмолитин, пентафен, ганглерон), действие которых обнаруживается главным образом на синапсах коры и гипокампа; 3 — вещества смешанного типа

1



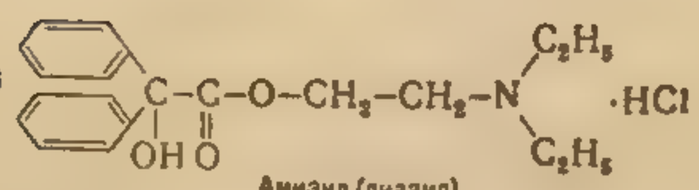
Спазмолитин

2



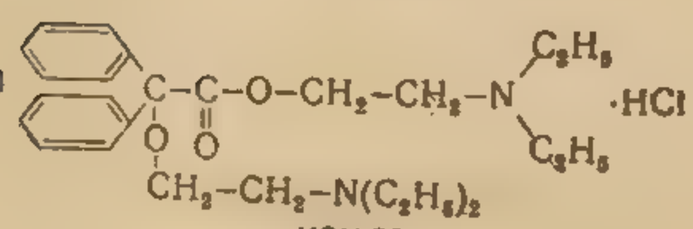
Апрофен

3



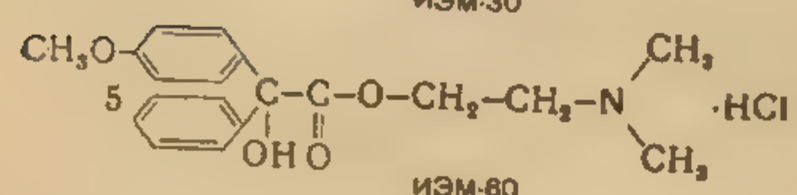
Амизил (диазил)

4



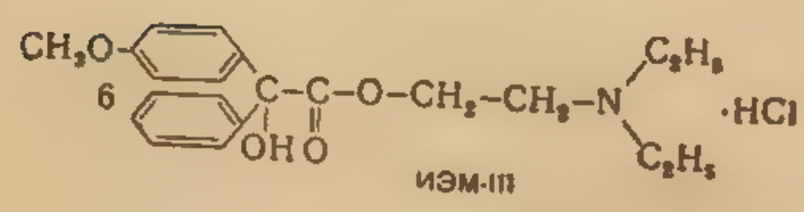
ИЭМ-30

5



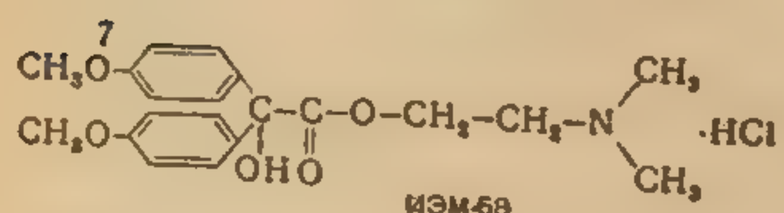
ИЭМ-60

6



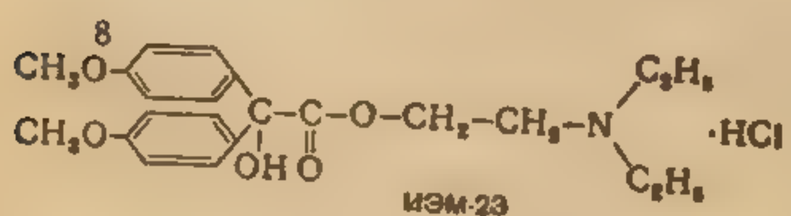
ИЭМ-111

7



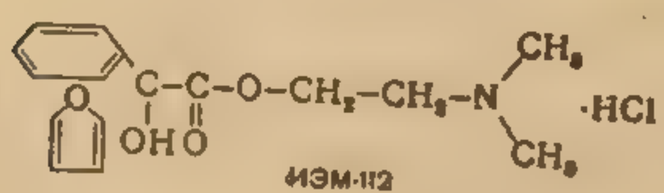
ИЭМ-58

8



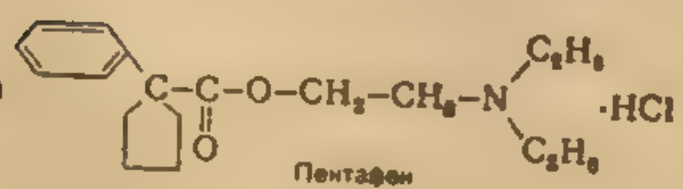
ИЭМ-23

9



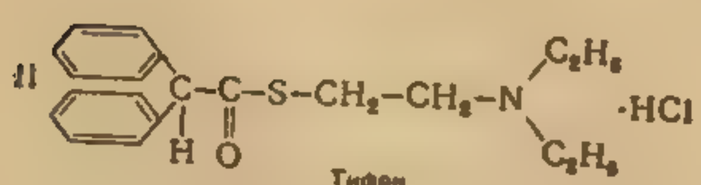
ИЭМ-112

10



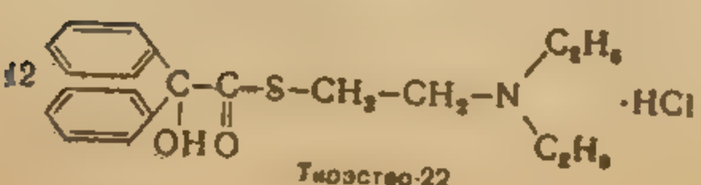
Пентафен

11



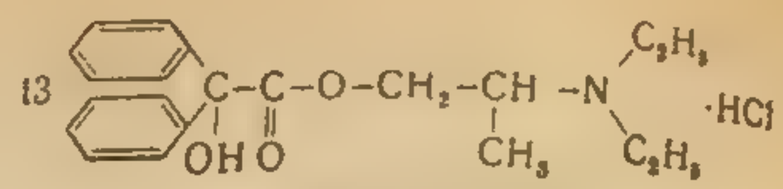
Тифен

12



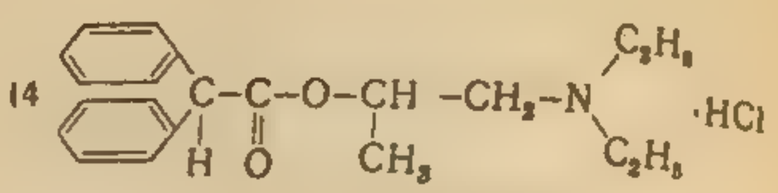
Тиоэстер-22

13



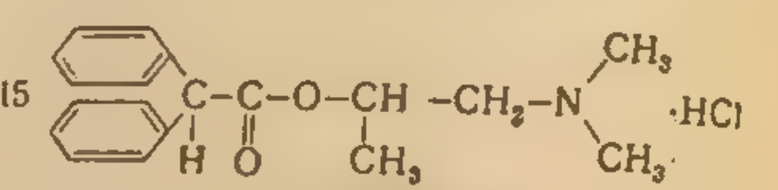
Метамизил (ИЭМ-275)

14



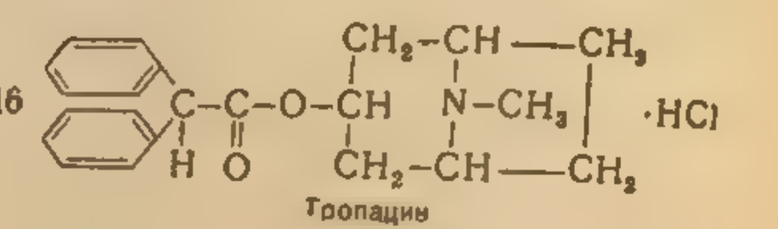
Метилдиафацил (ИЭМ-265)

15



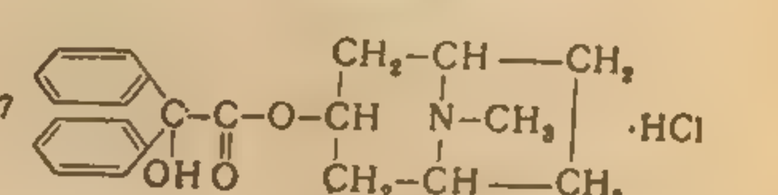
ИЭМ-268

16



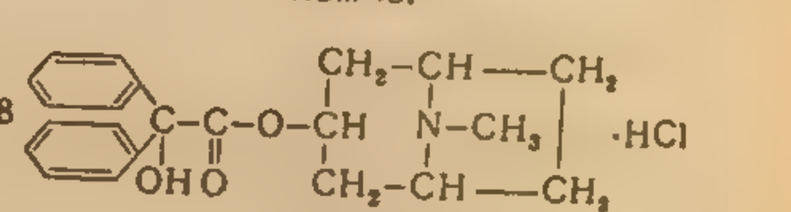
Тропацин

17



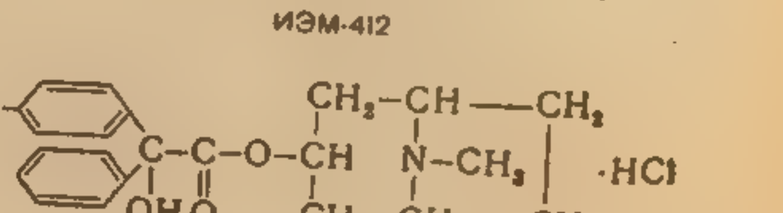
ИЭМ-401

18



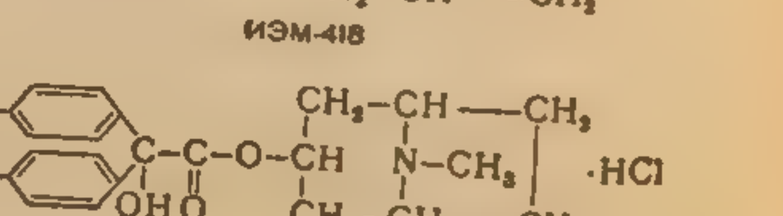
ИЭМ-412

19



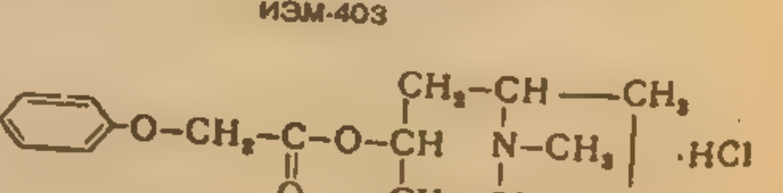
ИЭМ-418

20



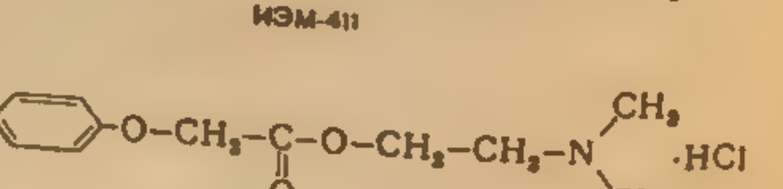
ИЭМ-403

21



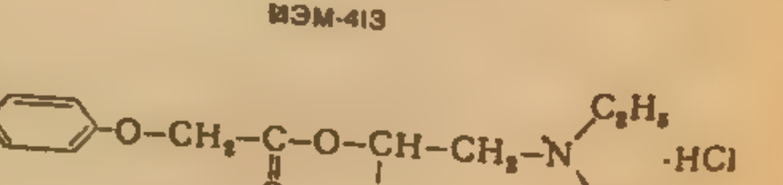
ИЭМ-411

22



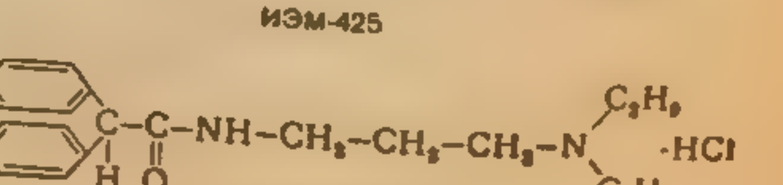
ИЭМ-413

23



ИЭМ-425

24



Арпенал

Сравнительная оценка действия веществ
[эффективность (ED_{50}) спазмолитина принята условно за 1]

Название веществ	Центральное холинолитическое действие		Угнетение ориентировочной реакции	Нарушение условнорефлекторной деятельности	Усиливающее влияние на действие		LD_{50} для мышей при внутрибрюшинном введении
	Н-	М-			наркотиков	морфина	
Спазмолитин	1(5 *мг/кг*)	1(75 *мг/кг*)	1 (30 *мг/кг*)	1 (2 *мг/кг*)	1 (40 *мг/кг*)	1 (60 *мг/кг*)	175
Апрофен	0,8	2,3	2	1,5	1,5	1,5	125
Амизил	<0,1	50	8	10	5	8	98
ИЭМ-30	0,2	7	3	—	—	2	105
ИЭМ-60	0,5	8	5	—	—	—	110
ИЭМ-111	0,8	10	6	—	—	3	75
ИЭМ-58	0,8	3	2	—	—	—	150
ИЭМ-23	0,8	5	4	—	—	3	165
ИЭМ-112	0,3	25	5	—	—	5	100
Пентафен	2	1,2	1,5	1,3	1,5	1	
Тифен	2	3	1,5	—	1,5	—	180
Тиоэстер-22	2	60	12	—	6	—	70
ИЭМ-275 (метамизил)	<0,2	100	10	15	8	15	95
ИЭМ-265 (метилдифацил)	1,2	2	2	2	1,5	1,5	186
ИЭМ-268	0,9	1,5	1	0,8	1	1	207
Тропацин	(0,5)	7(3)	3	—	2	3	120
ИЭМ-401	<0,1	100	10	—	5	—	118
ИЭМ-412	0,3	30	1	—	1	—	190
ИЭМ-418	0,5	20	2	—	2	—	30
ИЭМ-403	0,6	10	2	—	2	—	230
ИЭМ-411	0,2	0,3	0,3	—	0,3	—	220
ИЭМ-413	0,3	0,3	0,4	—	0,4	—	850
ИЭМ-425	0,2	0,4	0,4	—	0,5	—	>1000

Примечание. Приведенные в таблице данные получены в опытах на мышах, за исключением опытов с условными рефлексами Холинолитическое действие тропацина приведено по данным опытов на мышах и в скобках на кроликах.

действия (М- и Н-холинолитики: апрофен, метилдифацил и др.), блокирующее влияние которых проявляется как в области коры, так и на синапсах подкорковых образований головного мозга.

Настоящее сообщение содержит некоторые новые материалы экспериментального обоснования клинического применения центральных холинолитиков одних и в сочетании с другими нейротропными агентами.

Область хирургии. В период обследования больного и подготовки к операции центральные холинолитики как транквилизаторы

будут способствовать успешному выполнению основной задачи этого периода ведения больного: нормализации физиологических функций, улучшению общего состояния, уменьшению отрицательного влияния различных процедур на психику больного. Это вытекает из фармакологических свойств центральных холинолитиков как транквилизаторов. Вещества этой группы могут уменьшать двигательную активность, снимать ориентировочную реакцию, устранять напряженность и чувство страха, усиливать действие снотворных, а в определенных условиях — улучшать высшую нервную деятельность (Якобсон, Скоруп — Jacobsen, Skoarup, 1955; Холтен, Зонне — Holten a. Sonne, 1955; Холтен, Ларсен — Holten a. Larsen, 1956; Р. Ю. Ильюченок, 1957; Сакра с соавт. — Sacra, Rice, McColl, 1957; Бушнель с соавт.— Busnel R., Lehman, Busnel M. 1958; Каллауэй, Банд — Callaway, Band, 1958; Несс, Ресмассен — Naess, Rasmussen, 1958; С. В. Аничков и П. П. Денисенко, 1959; Батмен и Карлтон — Bateman, Carlton, 1959).

Назначением метамизила внутрь в дозах 0,0005—0,001 или спазмолитина 0,05—0,1 удается нормализовать сон, снизить возбудимость больных, а в сочетании со снотворными (в уменьшенной дозе) получать достаточной продолжительности сон, близкий к физиологическому.

Благодаря своим транквилизирующим свойствам центральные холинолитики могут быть весьма полезны при сложных обследованиях больных. Так, в Ленинградском нейрохирургическом институте им. Поленова старшим научным сотрудником В. Л. Данскером с несомненным успехом был применен центральный холинолитик метамизил в сочетании с промедолом и аминазином при сложных обследованиях больных, требующих неподвижности больного, выдержки и спокойствия с его стороны (рентгенография желудочков и сосудов головного мозга, люмбальная пункция, пункция желудочков мозга, пневмоэнцефалография). Препараты вводили внутримышечно, в водном растворе, 1 мл которых содержал: метамизила — 2,5, промедола — 20, аминазина — 10 мг. Назначение только последних двух не давало желаемого эффекта.

Исходя из фармакологических свойств центральных холинолитиков и основных задач, разрешаемых при современном наркозе, можно полагать, что эти вещества найдут широкое применение в анестезиологии, при проведении больших и малых хирургических операций.

Основные задачи, которые должны разрешаться при современном наркозе, могут быть сведены к пяти пунктам: торможение психического состояния (восприятия); блокада болевых импульсов, предупреждение патологических реакций организма; поддержание нормального обмена, в первую очередь газообмена; создание оптимальных условий для операции, главным образом за счет расслабления мускулатуры.

Для торможения психического восприятия больного в период, предшествующий операции и во время самой операции, предложено большое количество транквилизаторов, из которых чаще всего применяют аминазин или его заменители. Последний, как известно, оказывает весьма неблагоприятное побочное действие — токсическое влияние на паренхиматозные органы и угнетающее влияние на механизм приспособительных реакций организма, что препятствует наступлению

эффекта при последующем применении вазопрессорных и противошоковых средств. Центральные холинолитики, в частности метамизил, по своим атарактическим свойствам не уступают другим транквилизаторам, но в противоположность аминазину способны повышать сопротивляемость организма операционной травме и не препятствуют действию вазопрессорных и противошоковых средств (А. М. Бакман, 1962; Э. Д. Костин, 1962; Е. И. Вольперт и А. И. Селивра, 1962; П. П. Денисенко и М. О. Стернин, 1961; М. О. Стернин, 1962).

Центральные холинолитики, в частности метамизил, оказывают выраженное блокирующее влияние на проведение нервных импульсов к высшим отделам головного мозга. Так, например, при раздражении центрального конца блуждающего или седалищного нервов на ЭЭГ появляются отчетливые изменения, отражающие состояние возбуждения мозга. После введения метамизила (0,2—1 *мг/кг*) такое раздражение не вызывает возбуждения и изменений на ЭЭГ. Специальные исследования показали, что феномен снижения реакции высших отделов головного мозга на экстеро- и интероцептивные, а также прямые раздражения ретикулярной формации среднего мозга обусловлен главным образом блокирующим влиянием метамизила, амизила и других подобных им центральных холинолитиков на элементы ретикулярной формации ствола мозга и восходящей активирующей системы его (Ринальди и Химвич — Rinaldi, Himwich, 1955; Бове и Лонго — Bovet a. Longo, 1956; Фельдберг — Feldberg, 1956; Химвич и Ринальди — Himwich, Rinaldi, 1957; Лонго и Сильвестрини — Longo, Silvestrini, 1958; М. Д. Машковский и Р. Ю. Ильюченок, 1960; П. П. Денисенко, 1960 а, 1961 б, 1962 а; Р. Ю. Ильюченок, 1962) (рис. 1). Этим можно объяснить угнетение под влиянием центральных холинолитиков ориентировочной реакции и изменение эмоционального состояния, в частности предупреждение развития отрицательных эмоций. Так, например, вещества этого ряда предупреждают и снижают эффекты возбуждения, агрессивность и ярость у кошек при натравливании на них собак, у мышей при болевом раздражении и т. п. (Холтен и Зонне, 1955; Якобсон и Зонне —Jacobsen a. Sonne, 1955; П. П. Денисенко, 1960 а, д, 1961 в, 1962 б; Кац А. М., 1962).

Указанные особенности действия центральных холинолитиков позволили рекомендовать их в качестве транквилизаторов для снятия чувства страха и беспокойства, напряженности перед операцией и тому подобных случаях. Клинические наблюдения (А. М. Бакман, 1962; Г. А. Ливанов, 1962, и др.) показали, что внутримышечное или подкожное введение метамизила (0,5—2 *мл* 0,25%-ного раствора в зависимости от возраста, веса больного и характера предполагаемой операции) за 20—30 *мин* перед операцией обеспечивает высокий транквилизирующий эффект.

Одной из важнейших проблем практической анестезиологии является проблема искусственной «арефлексии». Под этим подразумевается уменьшение рефлекторных влияний и изменений в деятельности организма и в первую очередь уменьшение вегетативных и эндокринных рефлекторных реакций, возникающих в ответ на хирургическую «агрессию».

В настоящее время для уменьшения рефлекторных влияний на дыхательную, сердечно-сосудистую и другие системы организма применяют различные фармакологические агенты атропиноподобного и курареподобного действия, ганглиоблокаторы и т. д. Конечный эффект при употреблении таких веществ обусловлен их влиянием на эффекторное звено рефлекторной дуги и характеризуется уменьшением нервных воздействий на эффекторные органы. Поток же афферентной импульсации при этом почти не уменьшается и сама центральная нерв-

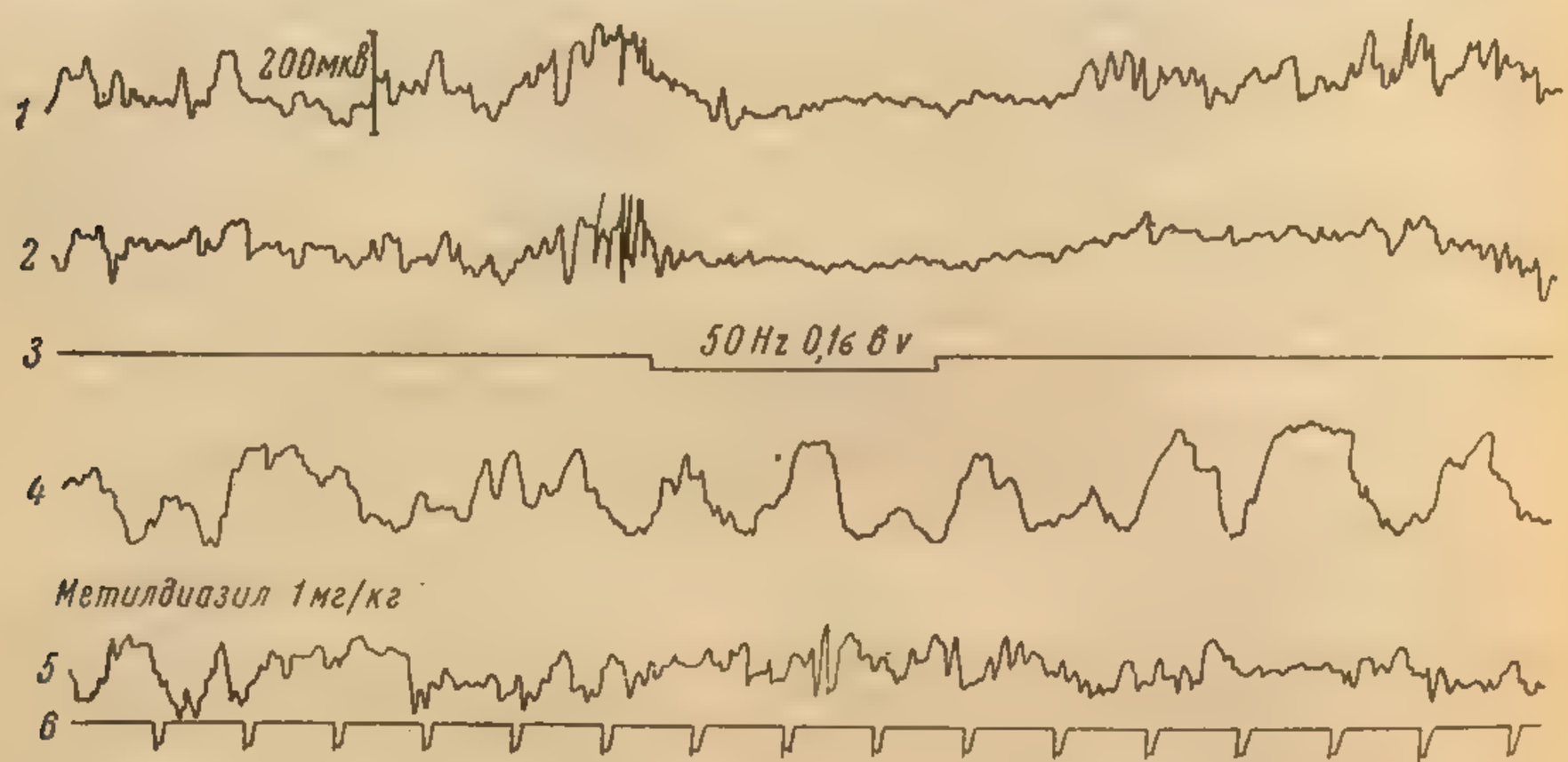


Рис. 1. Блокирующее влияние центральных холинолитиков на ретикулярную формацию среднего мозга кролика.

1 — электрограмма ретикулярной формации; *2* — электрокортикограмма сенсомоторной области в норме до и после раздражения электрическим током ретикулярной области (*3*); *4* — электрограмма ретикулярной области; *5* — электрокортикограмма после введения метамизила и эффект раздражения ретикулярной области (*3*) на фоне действия препарата; *6* — отметка времени — 1 *сек.*

ная система остается мало или практически не защищенной от патологической центростремительной импульсации.

Изменения в функциональном состоянии центральной нервной системы в целом и различных ее отделов, возникающие под влиянием потока патологических афферентных импульсов, поступающих к ним во время операции, по своему характеру и выраженности могут быть столь значительными, что организм не сможет впоследствии восстановить равновесие, из которого его вывели во время хирургической «агрессии». В силу этого, вернее для предупреждения этого, является вполне оправданным применение фармакологических средств для блокады афферентных импульсов и защиты центральной нервной системы от их патологического влияния.

Как мы уже упоминали, центральные холинолитики могут оказывать выраженное блокирующее влияние на проведение нервных импульсов в восходящем направлении. В опытах на различных животных нами было установлено, что вещества этого ряда могут также затруднять передачу нервных импульсов и в нисходящем направлении: от раз-

личных зон коры головного мозга к подкорковым образованиям и от центральной нервной системы к эффекторным органам. В качестве примера приводим результаты опытов с раздражением электрическим током таламической области и регистрацией движений желудка в ответ на такие раздражения (рис. 2). Как видно из рис. 2, центральный холинолитик метамизил может блокировать передачу импульсов и в центральных (в первую очередь) и в периферических холинореактивных системах.

Способность центральных холинолитиков уменьшать поток афферентной и эфферентной импульсации, снижать ориентировочную реакцию и уменьшать эмоциональную напряженность играют, как нам кажется, немаловажную роль в механизме защитного действия при экспериментальном нервно-болевом и ожоговом шоке, а также при особенно

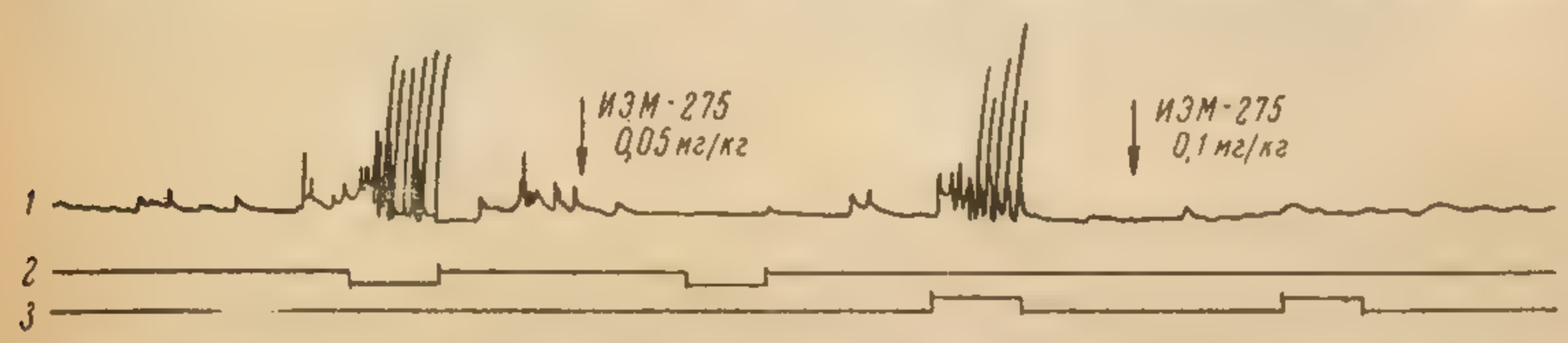


Рис. 2. Блокирующее влияние центральных холинолитиков на проведение нервных импульсов в нисходящем направлении (опыт на собаке).

1 — сокращения желудка; *2* — отметка раздражения электрическим током таламической области; *3* — отметка раздражения блуждающего нерва до и после применения препарата ИЭМ-275 (метамизила).

тяжелых, травматичных хирургических вмешательствах (П. П. Денисенко, 1961 б; М. О. Стернин и П. П. Денисенко, 1960, А. М. Бакман).

Как показали наши опыты на ненаркотизированных кошках и кроликах, метамизил, пентафен, спазмолитин и другие могут значительно уменьшить выраженность или полностью предупредить развитие первичного травматического шока, возникающего после травмы бедер животного (удары металлической палкой). Особенно отчетливо выявилось защитное действие центральных холинолитиков в опытах с предварительным «нервным стрессом» животных: отягощающее влияние нервного возбуждения и страха у кошек (собака обнюхивала в течение 5 *мин* привязанную к станку ненаркотизированную кошку) практически не проявлялось в опытах с предварительным введением животным центральных холинолитиков.

Такое же отчетливое защитное действие некоторых препаратов (метамизила и спазмолитина) было выявлено нами в опытах с ожоговым шоком. Последний вызывали по методу И. Р. Петрова, посредством погружения задней части тела мыши (до уровня реберных дуг) на 30 *сек* в воду, нагретую до 50°. Критерием эффективности защитного действия препаратов служила выживаемость животных в течение последующих семи дней (рис. 3).

Способность центральных холинолитиков нарушать передачу импульсов в центральной нервной системе, предупреждать влияние

ацетилхолина на чувствительные к нему элементы, а также снижать основной обмен (М. С. Чернин, Я. А. Рудаев и П. П. Денисенко, 1961) может быть использована еще в одном направлении, а именно для предупреждения быстро наступающего отека — набухания мозга. В этом отношении центральные холинолитики не только не уступают, но даже превосходят действие ганглиоблокаторов (П. П. Денисенко, 1962б).

Для практической медицины большое значение имеют не только те эффекты, которые возникают вследствие непосредственного воздейст-

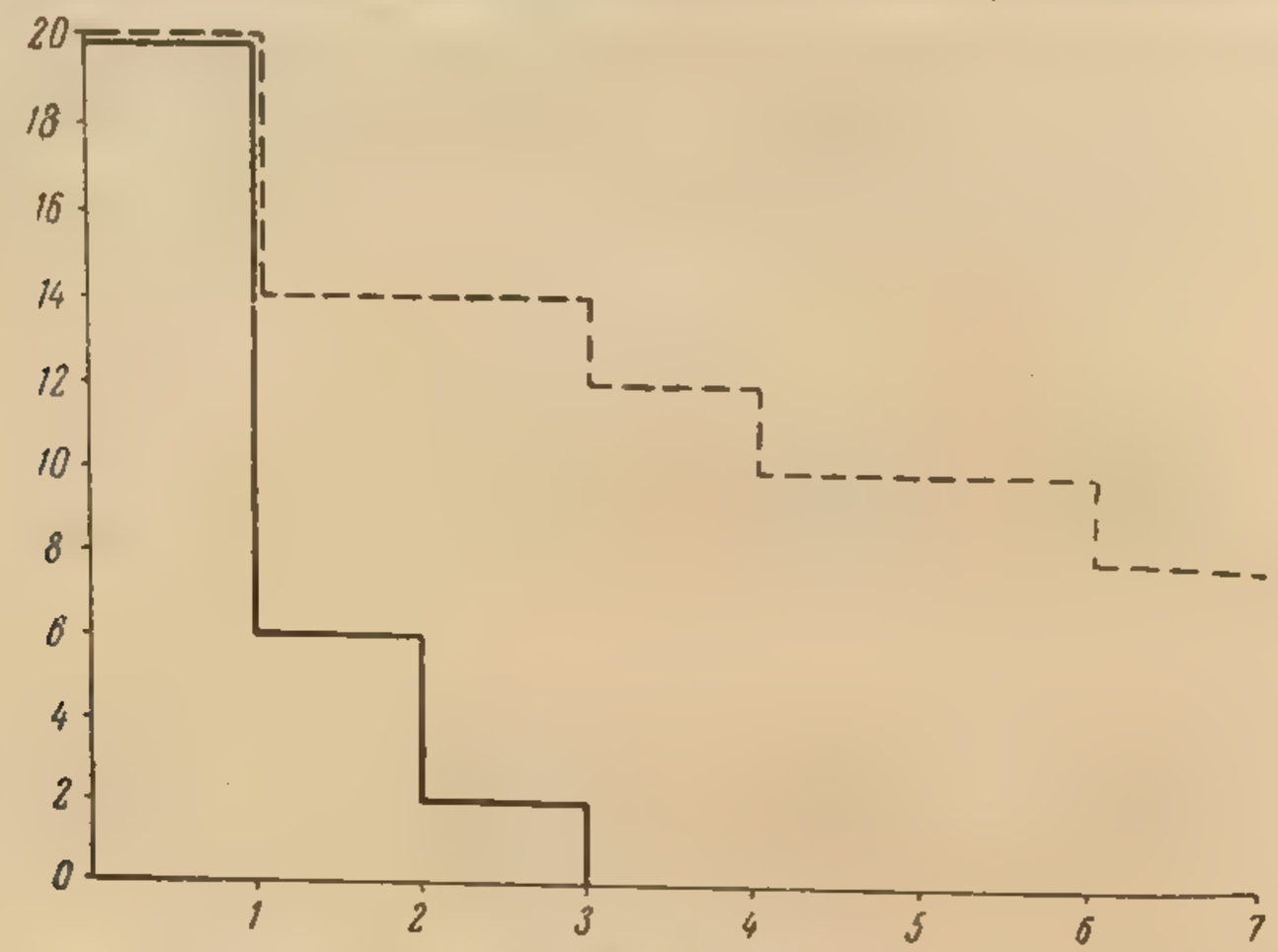


Рис. 3. Влияние центрального холинолитика метилдифацила на выживаемость белых мышей при ожоговом шоке.

По оси абсцисс — дни; по оси ординат — количество животных; сплошная линия — контрольная группа, штриховая линия — группа животных, которым перед нанесением ожога был введен метилдифацил в дозе 5 *мг/кг* внутрибрюшинно.

вия фармакологического агента на эффекторные органы или на регуляторные процессы, но также важна способность препаратов изменять действие других веществ, уменьшать побочные эффекты и усиливать действие в нужном направлении. Возможность использовать центральные холинолитики для потенцирования действия снотворных, наркотиков, анальгетиков и веществ фенотиазинового ряда, нам кажется, должна представлять большой интерес для хирургов всех направлений.

В эксперименте и клинических наблюдениях установлено, что центральные холинолитики способны усиливать действие снотворных и наркотиков (Холтен, Ларсен, С. В. Аничков и П. П. Денисенко; Менш, де Джонг — Mensch, De Jongh, 1959; Маресена, Симионовици — Muresenu, Simionovici, 1959; П. П. Денисенко, 1960в; В. Б. Исаченко, 1961; Н. А. Дольников, Э. Д. Костин и П. П. Денисенко, 1961). Это позволяет успешно бороться с бессонницей при назначении снотворных в минимальных дозах, а в хирургической практике — получать выраженный наркотический эффект (при любом виде наркоза), уменьшив расход

наркотика до 50%. Так, например, одинаковая степень глубины наркоза (по электрофизиологическим показателям и выраженности угнетения рефлексов) может быть получена в контроле — при концентрации эфира в крови 100 *мг*%, а на фоне действия метамизила (0,2 *мг/кг*) — при 60 *мг*%.

Центральные холинолитики усиливают действие аминазина и его заменителей (рис. 4). При совместном применении центральных холинолитиков и аминазина можно, уменьшив дозу последнего в 5—10 раз, получить различной выраженности деафферентацию мозга. Сочетанное применение этих двух групп веществ нам кажется наиболее оправданным с физиологической точки зрения, так как, используя и холинолитики, и адренонегативные средства, мы тем самым одновременно воздействуем на два главных пути передачи нервных импульсов. Блокада в таком случае более глубокая, но менее длительная, чем при использовании одного аминазина в больших дозах (50 *мг*), ибо адренергические системы, роль которых в осуществлении адаптационно-трофических реакций трудно переоценить, подвергаются меньшему воздействию. Такое «щадящее» отношение к элементам сложного механизма приспособительных реакций организма имеет существенное значение для сохранения нормального обмена во время и, особенно, после операции.

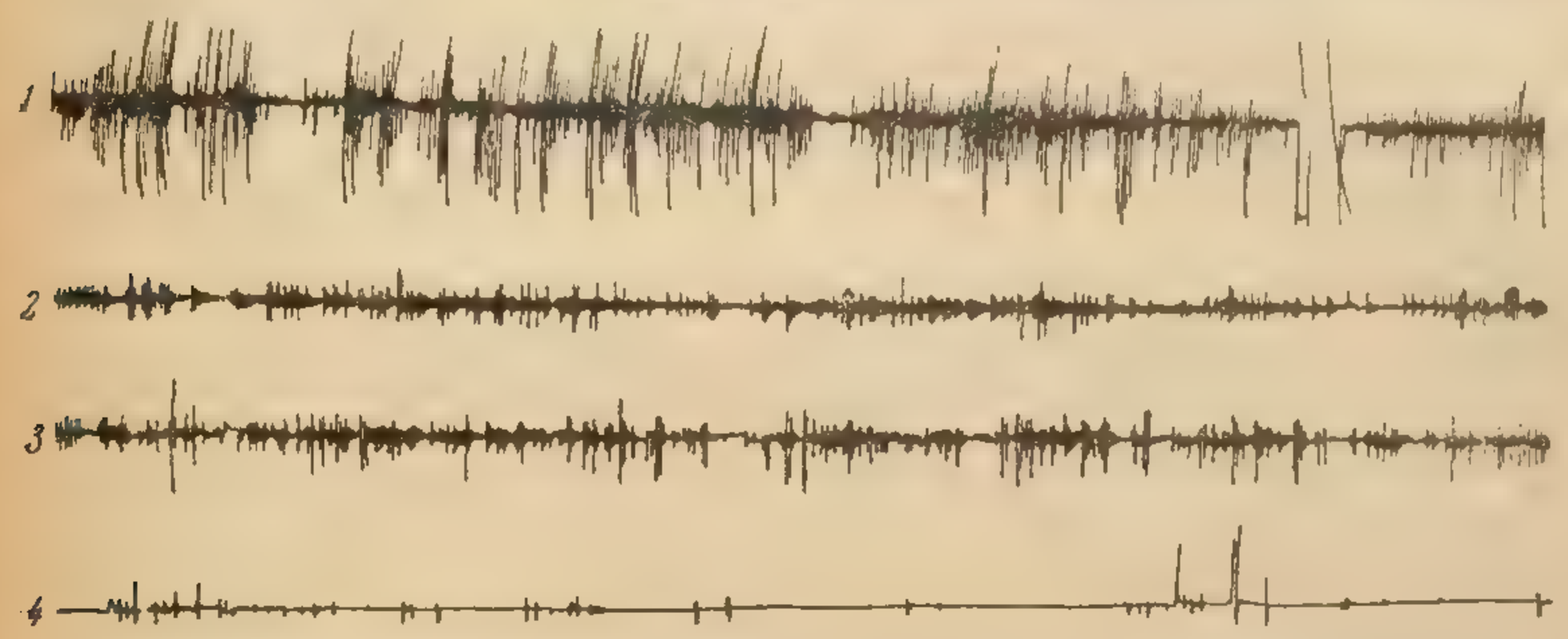


Рис. 4. Усиливающее влияние центральных холинолитиков на транквилизирующее действие аминазина (опыты на мышах с регистрацией ориентировочной реакции). *1* — контроль; *2* — опыт с амизилом (5 *мг/кг*) внутрибрюшинно); *3* — опыт с аминазином (5 *мг/кг* внутрибрюшинно); *4* — опыт с одновременным введением амизила и аминазина в дозах 2 *мг/кг*.

Поддержание нормального газообмена, как известно, является одним из ведущих факторов во время проведения наркоза. Наши наблюдения (П. П. Денисенко, М. С. Чернин и Я. А. Рудаев, 1962), проведенные на 150 больных с определением влияния метамизила на основной обмен, газообмен и потребление кислорода, показали, что центральные холинолитики в определенных дозах (для метамизила это 2—5 *мг* на инъекцию) благоприятно влияют на дыхательную функцию и газо-

обмен. Препараты не нарушают внешнее дыхание (могут повысить минутный объем дыхания), но могут также снизить (в зависимости от введенной дозы вещества) потребление кислорода и основной обмен. Последняя сторона действия метамизила, на наш взгляд, представляет определенный интерес для анестезиологии, так как с помощью центральных холинолитиков можно понизить расход энергетических средств в организме.

Аспирант Г. А. Ливанов недавно установил в нашей лаборатории, что предварительное введение кошкам метамизила в дозах 1—3 *мг/кг* значительно повышает устойчивость головного мозга животного к ишемии и аноксии: биоэлектрическая активность мозга животных, получивших метамизил, полностью угасала на 10—30 *сек* позже, чем активность мозга контрольных животных при выключении дыхания или пережатии аорты сроком на 5 *мин*. При этом восстановление биоэлектрической активности и других проявлений жизни животного в условиях искусственного дыхания и массажа сердца происходило значительно быстрее и лучше в опытах с применением центральных холинолитиков. Имеющиеся в нашем распоряжении экспериментальные данные и клинические наблюдения позволяют заключить, что введение центральных холинолитиков в состав средств, применяющихся в период премедикации и во время операции, позволит не только получить выраженный транквилизирующий эффект, но будет способствовать также сохранению и восстановлению жизнедеятельности организма и в первую очередь центральной нервной системы при различных неблагоприятных моментах (выключение по какой-либо причине дыхания, остановка сердца и тому подобные случаи).

Как уже указывалось нами ранее, среди задач, решаемых в современном наркозе, важное место занимает проблема блокады болевых импульсов. Главными анальгетическими средствами пока что остаются морфин и промедол.

По отношению к действию морфина и его заменителей центральные холинолитики оказывают выраженный синерго-антагонизм: усиливают обезболивающее и ослабляют возбуждающее действие морфина. В опытах на мышах, кроликах, кошках, собаках нами установлено, что при одновременном введении морфина и центральных холинолитиков анальгезия более выражена и продолжительнее, чем при использовании одного морфина, в то время как возбуждение центров блуждающего и глазодвигательных нервов, а также некоторых других центров значительно уменьшено или не проявляется вовсе (П. П. Денисенко, 1960д, 1962б). Уменьшение возбуждающего эффекта морфина по пробе Герман — Штрауба (поднятие хвоста у мыши после морфина) под влиянием амизила (диазила, бенактизина) и его производных было также установлено Голтеном (Holten, 1957) и С. С. Либерманом (1961). Так, например, при подкожном введении морфина (10 *мг/кг*) собаке полная анальгезия наступала через 25—30 *мин* и продолжалась 40—50 *мин*. При этом постоянно возникала рвота, брадикардия, сужение зрачков, аритмия. В опытах с применением морфина в такой же дозе вместе с метамизилом (0,2 *мг/кг*) анальгезия наступала уже через

15—20 *мин* и продолжалась 90—120 *мин*. При этом рвота, брадикардия и сужение зрачков отсутствовали.

Экспериментальные данные, полученные на собаках с хронической затравкой морфином в повышающихся дозах (от 1 до 35 *мг/кг*) и смесью его с метамизилом (от 0,1 до 1 *мг/кг*) в течение трех месяцев, а также некоторые клинические наблюдения позволяют утверждать, что при назначении морфина с метамизилом возникает выраженный анальгетический эффект без возбуждающего действия морфина (рвота, брадикардия, гиперадреналинемия и т. д.), а при длительном пользовании такой смесью значительно ослабляются признаки привыкания и пристрастия и, по-видимому, опасность возникновения морфинизма уменьшается.

По данным клиники общей хирургии Ереванского медицинского института (зав. клиникой — засл. деят. науки проф. С. С. Шарманян, анестезиолог А. П. Петросян), применение метамизила в дозе 2,5—5 *мг* в смеси с промедолом (20—30 *мг*) и морфином (10—15 *мг*) 1—3 раза в сутки в течение 2—12 дней 57 больным показало высокую анальгетическую ценность указанных смесей. Причем эйфории и явлений привыкания к анальгетикам, несмотря на длительное применение (в некоторых случаях до 16—20 раз в течение 7—8 дней) не наблюдалось.

Исходя из полученных данных о совместном действии центральных холинолитиков с производными фенотиазина, а также с анальгетиками, нами были испытаны различные сочетания метамизила, аминазина и промедола. Для облегчения работы анестезиолога нами был предложен для практического применения комбинированный препарат «Аниден-два» в качестве мощного обезболивающего и транквилизирующего средства, в 1 *мл* которого содержится 2,5 *мг* метамизила, 10 *мг* аминазина и 20 *мг* промедола. Препарат апробирован более чем на 1200 больных. На основании официальных отчетов о клиническом испытании можно заключить, что «Аниден-два» представляет большую ценность для всех видов хирургии, в том числе для челюстно-лицевой хирургии, акушерства и гинекологии, оториноларингологической практики (Ю. М. Пратусевич, Ф. Ф. Маломуж и П. П. Денисенко, 1962). Кроме того, предложенные смеси найдут применение и в послеоперационный период ведения больных. В этот период, как известно, главной заботой хирурга является восстановление и нормализация физиологических функций организма, борьба с послеоперационным болевым синдромом. Центральные холинолитики могут значительно облегчить выполнение этой задачи. По данным Московского института туберкулеза (анестезиолог И. П. Савоничева), назначение «Анидена-два» больным после резекции легкого приносила успокоение на 3—4 *ч* без нарушения (угнетения) кашлевого и других рефлексов.

В заключение следует сказать, что действие центральных холинолитиков обратимо, кумулятивный эффект отсутствует. Препараты не оказывают повреждающего влияния на паренхиматозные органы, уменьшают гипотензивное действие аминазина. Все вместе взятое является достаточным, на наш взгляд, экспериментальным обоснованием

для применения центральных холинолитиков в хирургической практике.

Внутренние заболевания. Применение центральных холинолитиков в клинике внутренних заболеваний не может ограничиться использованием их центрального седативного (успокаивающего, снимающего страх и напряженность) действия, а также для потенцирования действия снотворных и анальгетиков, хотя одно это уже может принести большую выгоду. Своеобразие действия этих веществ позволяет надеяться на возможность успешного их применения при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Вещества холинолитического действия нашли, как известно, широкое применение при различных заболеваниях пищеварительной системы.

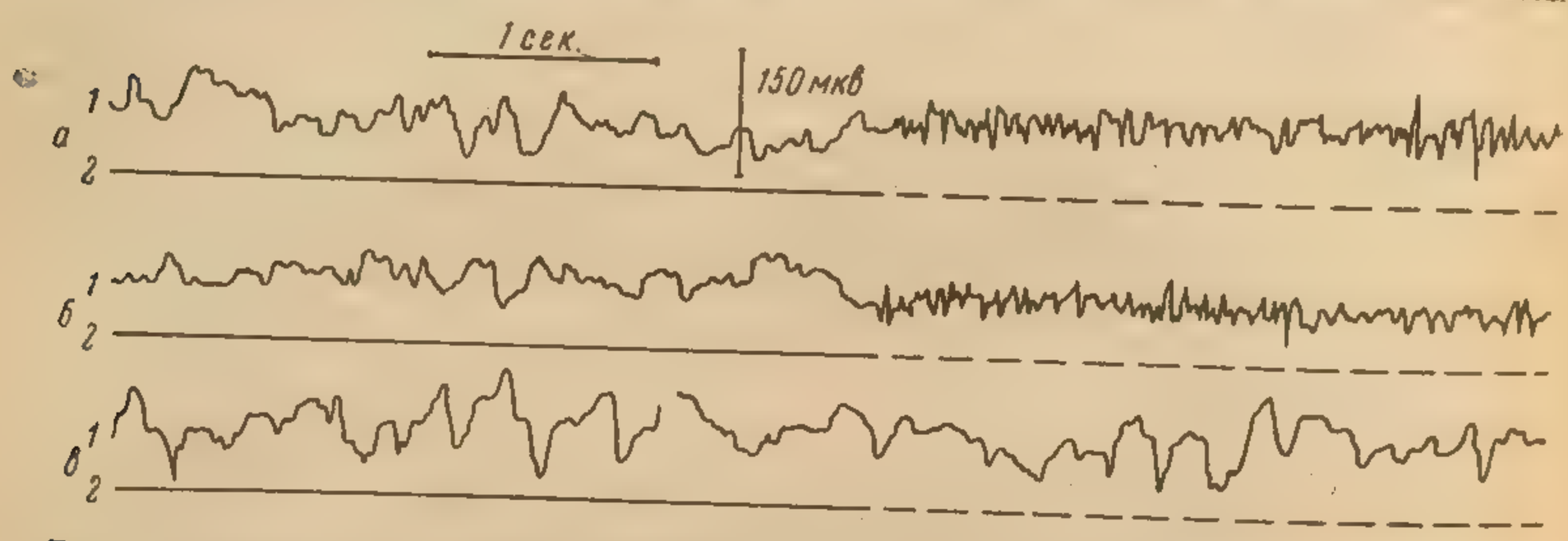


Рис. 5. Различие в действии ганглиоблокаторов и центральных холинолитиков на проведение афферентных импульсов (опыт на кошке под уретановым наркозом).

1 — ЭЭГ; *2* — отметка раздувания желудка (30 *мм* рт. ст.); *а* — норма; *б* — через 5 *мин* после внутривенного введения гексония в дозе 5 *мг/кг*; *в* — то же через 5 *мин* после введения метамизила в дозе 2 *мг/кг*.

В терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки большое значение в настоящее время придается веществам ганглиоблокирующего действия. Последние угнетают избыточную секрецию желудка и нормализуют двигательную его деятельность, снимают, благодаря выраженному тормозному действию на эти функции, болевой синдром и благоприятно влияют на обмен белка в слизистой желудка. Однако назначение при язвенной болезни одних только ганглиоблокирующих средств не удовлетворяет, как нам кажется, требований патогенетической терапии. С помощью таких препаратов можно прервать дугу патологических рефлексов только в одном, эффекторном, звене, создавая таким образом покой больному органу. Центральная нервная система в таких случаях остается не защищенной от центростремительной импульсации (рис. 5), центральное звено патологических рефлексов не подвергается прямому фармакологическому воздействию, влияние на психику больного также косвенное. Все это вместе взятое является одной из причин частых рецидивов при весьма благоприятном непосредственном эффекте лечения заболевания ганглиоблокаторами.

Прямое транквилизирующее воздействие на психику больного, предохранение центральной нервной системы от потока патологических

интероцептивных импульсов могут быть осуществлены с помощью центральных холинолитиков, избирательно блокирующих передачу нервных импульсов в центральных синапсах.

Наши опыты показали, что препараты типа метамизила могут блокировать передачу в центростремительном направлении нервных импульсов, возникающих в интерорецепторах желудка, в то время как ганглиоблокаторы такого влияния не оказывают. Центральные холинолитики могут, как и гексоний, тормозить двигательное возбуждение желудка, возникающее при раздражении таламической и других областей мозга (см. рис. 3).

Привлекает внимание и другая особенность действия центральных холинолитиков, а именно то, что они могут способствовать более быстрому угасанию условных вегетативных рефлексов. Так, метамизил в дозах 0,005—0,01 *мг/кг* при ежедневном внутривенном применении ускорил угасание дыхательного и сердечного условных рефлексов у кроликов примерно в пять раз по сравнению с контролем. Эта сторона действия препаратов заслуживает внимания потому, что при многих заболеваниях, в основе которых лежит нарушение взаимоотношений между центральной нервной системой и эффекторными органами. условнорефлекторный компонент, как известно, играет значительную роль в развитии и течении заболевания. Снятие с помощью фармакологических средств условнорефлекторных наслоений в общей картине заболевания должно способствовать более быстрому и стойкому излечению. Транквилизирующее действие, способность ускорять угасание условных рефлексов, а также периферическое холинолитическое и спазмолитическое действие центральных холинолитиков могут быть использованы при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности при лечении язвенной болезни. Терапевтическая ценность дифацила (спазмолитина) в этом отношении уже проверена.

Наблюдения М. Г. Малкиной и А. М. Розовского (1962), Ц. Г. Масевича и М. Н. Махсумова (1962) показали, что назначение больным язвенной болезнью нового холинолитика метамизила, по 2—6 *мг* в сутки, приносит выраженный лечебный эффект. И. С. Заводская (1956) экспериментально доказала, что при рефлекторных дистрофиях слизистой желудка (возникающих после нанесения чрезмерного раздражения на пилородуоденальную область) наиболее высокий защитный эффект оказывают вещества типа амизила, т. е. вещества с выраженными центральными М-холинолитическими свойствами. Атропин в этом отношении значительно слабее амизила.

Наши экспериментальные и некоторые клинические наблюдения дают основание полагать, что сочетанное применение веществ центрального и периферического холинолитического действия (например, метамизила и гексония) в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта даст более высокий терапевтический эффект, чем раздельное применение веществ этого класса. При одновременном назначении ганглиоблокаторов и веществ центрального холинолитического действия отмечается более выраженный периферический холинолитический и спазмолитический эффект, побочное действие ганглиоблокаторов ослаб-

ляется (гипотензивная реакция проявляется медленнее и не столь выражена), седативный эффект увеличивается.

Вторая область внутренней медицины, где большинство центральных холинолитиков еще недостаточно используется,— это заболевания сердечно-сосудистой системы. Известно, что ганглиоблокаторы являются сильными средствами при лечении гипертонической болезни. Однако при использовании ганглиолитиков возможно возникновение целого ряда неблагоприятных моментов: резкое снижение кровяного давления, наступающее непосредственно после применения препарата, ортостатическая гипотония, непродолжительность гипотензивного действия, отсутствие прямого седативного влияния на центральную нервную систему. Было очевидно, что целенаправленный подбор веществ, нивелирующих эту сторону действия ганглиоблокаторов, намного повысил бы их терапевтическую ценность как гипотензивных средств.

Наши опыты на различных животных показали, что вещества центрального холинолитического действия способны оказывать двуфазное или монофазное, но различное по качеству действие, в зависимости от самой природы препарата, применяемых доз и способа введения этих веществ. Так, например, метамизил, амизил способны при внутривенном введении вызвать кратковременную гипертензию и тахикардию за счет периферического атропиноподобного действия. При введении же их в позвоночную артерию или же при употреблении в дозах, оказывающих только (или преимущественно) центральное холинолитическое действие, наблюдается снижение кровяного давления. Препараты типа спазмолитина и ганглерона оказывают, как правило, гипотензивное действие.

Различие в характере изменений кровяного давления после применения метамизила, амизила и близких к ним веществ в зависимости от дозы и способа введения обусловлено самой природой действия этих препаратов как антагонистов ацетилхолина. Последний, как известно, при введении его в периферическое кровяное русло вызывает снижение кровяного давления, в то время как при введении его в полость желудочков мозга (центральное действие) ацетилхолин оказывает прессорный эффект (Я. А. Росин, 1961). Ясно, что блокада холинореактивных систем центральных синапсов при относительной интактности периферических обуславливает гипотензивную реакцию.

Установленные закономерности в действии центральных холинолитиков на кровяное давление, с одной стороны, а также на деятельность всей центральной нервной системы, с другой стороны, позволяет предположить о возможности и целесообразности назначения центральных холинолитиков для лечения гипертонической болезни в качестве транквилизаторов и гипотензивных средств (центрального и периферического действия). Проведенные по нашему предложению наблюдения на кафедре факультетской терапии Ставропольского медицинского института (зав. кафедрой — доц. Н. А. Аушев) показали, что назначение метамизила в дозах 0,5—2 *мг* 2 раза в сутки в течение 3—4 недель приводит к значительному улучшению состояния больных гипертонической болезнью. Однако нам кажется, что было бы более целесообразно

применять метамизил и другие вещества этой группы в сочетании с ганглиоблокирующими и другими гипотензивными средствами. В таких случаях действие смесей отличается рядом особенностей: снижение кровяного давления наступает медленнее, более плавно, а максимальный эффект от каждого введения продолжается значительно дольше, чем при назначении одного ганглиоблокатора, отчетливо проявляется седативное действие; появляющиеся в крови при снижении кровяного давления вещества центрального прессорного действия не могут проявить своего влияния на сосудодвигательные центры вследствие блокады в них холинергических систем; одновременное применение ганглиоблокаторов и центральных холинолитиков обеспечивает тормозное влияние на центральные и периферические звенья патологических рефлексов.

Своеобразие влияния центральных холинолитиков на действие морфина открывает еще одну возможность их применения при сердечной патологии. Известно, что при инфаркте миокарда в некоторых случаях болевой синдром бывает настолько выражен, что не поддается купированию обычными дозами анальгетических средств. Применение же больших доз морфина опасно из-за возможности возникновения брадикардии (центрального, вагусного порядка) и аритмии за счет адреналинемии (воздействие морфина на надпочечники через гипофиз) и повышения тонуса блуждающего нерва.

При совместном применении морфина и центральных холинолитиков, например метамизила, анальгезия наступает более глубокая и более продолжительная, чем при введении больному одного морфина в такой же дозе. В то же время брадикардия, аритмия и другие побочные эффекты отсутствуют.

О снятии метамизилом возбуждающего влияния морфина на центры блуждающего нерва можно судить по изменению импульсации, регистрируемой на осциллографе, центрального конца блуждающего нерва. После введения морфина амплитуда и частота центральных импульсов в блуждающем нерве резко возрастают. Эти изменения не наступают, если одновременно с морфином ввести метамизил или другой центральный холинолитик, а также исчезают, если такие препараты применить после морфина.

Работами Е. И. Малыгиной (1962) показано, что центральные холинолитики типа метамизила способны предупредить развитие морфинной адреналинемии.

Все это вместе взятое в сочетании с выраженным транквилизирующим действием центральных холинолитиков позволяет рекомендовать их для применения совместно с анальгетиками при инфарктах миокарда. Для удобства в работе нами предложен комбинированный препарат «Аниден-один», содержащий в 1 *мл* водного раствора 10 *мг* солянокислого морфина и 2,5 *мг* метамизила. При подкожном введении 1 *мл* такой смеси анальгезия наступает через 10—15 *мин* и продолжается несколько часов.

Политопность действия центральных холинолитиков, т. е. способность их блокировать передачу нервных импульсов в центральных и

периферических синапсах, позволяет предположить, что такие вещества найдут применение и при сердечных аритмиях. Наши опыты показали, что метамизил в концентрации $2{,}5 \cdot 10^{-6}$ удлинял рефлекторный период изолированного предсердия кролика и в этом отношении эффективнее хинидина. Препарат в дозе 5 *мг/кг* при внутривенном введении снимал трепетание предсердий у собаки, вызванное наложением на предсердия фильтровальной бумажки, смоченной 0,05%-ным раствором аконитина; введение метамизила замедляло сокращение предсердий до частоты меньше 200 ударов в минуту и восстанавливало соотношение 1 : 1 сокращений предсердий и желудочков.

При абстиненции у собаки (лишение морфина после 3 месяцев ежедневного введения в повышающихся дозах) наступила выраженная аритмия сердца, которая устранялась метамизилом в дозе 0,1 *мг/кг*.

При нарушениях сердечной деятельности, как известно, больные нередко испытывают тягостные симптомы эмоционального характера. Принимая во внимание выраженное атарактическое действие центральных холинолитиков и, в частности, метамизила, а также их способность нормализовать сердечную деятельность при экспериментальной аритмии, можно предполагать, что эти вещества найдут применение в клинике внутренних заболеваний в качестве противоаритмических средств.

Область психиатрии и невропатологии. Детальное изучение влияния центральных холинолитиков на высшую нервную деятельность здоровых людей, а также на условно- и безусловнорефлекторную деятельность животных (нормальных и с экспериментальными неврозами) показало, что эти вещества могут оказывать своеобразное влияние на указанные виды деятельности. Своеобразие это заключается в том, что препараты в малых дозах могут повысить уровень высшей нервной и условнорефлекторной деятельности (Р. Ю. Ильюченок, 1957; П. П. Денисенко, 1958, 1961д), усилить процессы внутреннего торможения. С увеличением доз характер влияния центральных холинолитиков изменяется в противоположную сторону, вплоть до полного нарушения условнорефлекторной деятельности, развития заторможенности, безразличия к окружающей обстановке, а при весьма больших дозах препарата — к возникновению психозов и галлюцинаций (Войтеховский — Vojtechovsky, 1958; Войтеховский с соавт. — Vojtechovsky, Vitek, Rušánek, Bultasova, 1958).

Основываясь на экспериментальных данных и наблюдениях на людях, нами были предложены для лечения некоторых нервных и психических заболеваний два новых препарата центрального холинолитического действия — метамизил и метилдифацил (П. П. Денисенко, 1959, 1960, 1961). Препараты получили высокую оценку со стороны клиницистов (подробнее см. работы О. М. Туркевич с соавторами и Ф. И. Случевского в сб.: «Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение», Л., 1962).

В настоящее время нами получены новые данные о фармакологической активности этих препаратов, заслуживающие, как нам кажется, внимания клиницистов, в частности психиатров и невропатологов. В опытах на собаках и в наблюдениях на людях, как уже указывалось

выше, нами было установлено, что при одновременном введении в организм человека или животного морфина и метамизила не только уменьшается опасность развития привыкания и пристрастия, но такая комбинация дает возможность купировать морфинную абстиненцию надежнее и легче, чем одним морфином, притом без возникновения эйфории.

Опыты на собаках, которым в течение 3 месяцев вводили морфин в повышающихся дозах (максимальная доза — 35 *мг/кг*), показали, что состояние абстиненции у таких животных можно устранить морфином в дозе 10—20 мг/кг, в то время как при сочетании его с метамизилом (0,2—1 *мг/кг*) такой же эффект может быть получен при использовании морфина в дозе только 1—2 *мг/кг*.

По нашей просьбе врач И. Я. Гурвич провела лечение 10 наркоманов в психоневрологической больнице «Подгорная» (глав. врач Д. И. Альперович) смесью морфина и метамизила. Введение морфина в дозе 10 *мг* и метамизила в дозе 1 *мг* полностью купировало явления абстиненции. В последующие дни доза морфина постепенно уменьшалась. В отличие от лечения одним морфином назначение смеси никогда не сопровождалось возникновением эйфории, при полном устранении вегетативных синдромов абстиненции, в то же время не было и тягостных переживаний больных. Продолжительность лечения также сократилась в два-три раза (до 5—7 дней).

Установленное в экспериментах преимущественное блокирующее влияние некоторых центральных холинолитиков (метамизил, амизил) на синапсы подкорковых образований (П. П. Денисенко, 1960а, 1962а), а также выраженное угнетающее влияние на ориентировочную реакцию позволило предположить о возможности применения этих препаратов для повышения устойчивости внимания у рассеянных (легко возбудимых) детей, а также для лечения некоторых форм детских (экстрапирамидных) параличей. Первые наблюдения в этом отношении, проведенные врачом В. Н. Шашуриной (спец. санаторий «Комарово» Минздрава РСФСР, директор — Т. М. Гаврилова), принесли весьма обнадеживающие результаты.

Заключение. Накопленные к настоящему времени данные экспериментального и клинического изучения центральных холинолитиков показывают, что вещества этой группы могут быть с успехом применены в различных областях медицины. И хотя еще предстоит много работы над выяснением физиологических и биохимических основ фармакологического действия центральных холинолитиков, а также над выработкой правильных показаний и противопоказаний их применения, уже сегодня можно сказать, что внедрение центральных холинолитиков в практику поможет врачам многих специальностей в их повседневной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков С. В. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., 1959, 5.

Аничков С. В. и Денисенко П. П. Med. exp., 1959, 1, 5, 19.

Бакман А. М. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 105.

Вольперт Е. И. и Селивра А. И. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 118.
Денисенко П. П. Тезисы и рефераты докл. 18-го совещания по проблемам высшей нервной деятельности. Л., 1948, 1, 45.
Денисенко П. П. Ежегодник ИЭМ за 1958 г. Л., 1959, 213.
Денисенко П. П. Материалы 1-й научн. конф., посвящ. проблемам физиологии, фармакологии и клиники ретикулярной формации головного мозга. М., 1960а, 42.
Денисенко П. П. Вестн. АМН СССР, 1960б, 2, 20.
Денисенко П. П. Бюлл. экспер. биол., 1960в, 6, 70.
Денисенко П. П. Ежегодник ИЭМ за 1959 г., Л., 1960 г, 82.
Денисенко П. П. В кн.: Шок и терминальные состояния. Л., 1960д, 111.
Денисенко П. П. Бюлл. экспер. биол., 1961а, 3, 72.
Денисенко П. П. Бюлл. экспер. биол., 1961б, 47, 5, 551.
Денисенко П. П. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 1961в, 72.
Денисенко П. П. Журн. высш. нервн. деят., 1961д, 4, 730.
Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1962а, 1.
Денисенко П. П. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962б.
Денисенко П. П. и Стернин М. О. Вестн. хир., 1961, 4, 93.
Денисенко П. П., Чернин М. и Рудаев Я. А. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 98.
Дольников Н. А., Костин Э. Д. и Денисенко П. П. Материалы IX Всесоюзной конференции фармакологов. Свердловск, 1961, 76.
Заводская И. С. Ежегодник ИЭМ за 1955 г., Л., 1956.
Ильюченок Р. Ю. Журн. высш. нервн. деят., 1957, 2, 254.
Ильюченок Р. Ю. Журн. невропатол. и психиатр., 1959, 4.
Ильюченок Р. Ю. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клинич. применение. Л., 1962, 32.
Исаченко В. Б. Ежегодник ИЭМ за 1960 г. Л., 1961.
Кац А. М. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 28.
Костин Э. Д. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 116.
Либерман С. С. Материалы IV Всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 1961. 141.
Ливанов Г. А. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 123.
Малкина М. Г. и Розовский А. М. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 80.
Малыгина Е. И. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 134.
Масевич Ц. Г. и Махсумов М. Н. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 84.
Махсумов М. Н. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 75.
Машковский М. Д. и Ильюченок Р. Ю. III конференция по вопросам электрофизиологии нервной системы. Киев, 1960, 268.
Петров И. Р. В кн.: Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментальных терапевтических исследований, под ред. Н. В. Лазарева. Л., 1954.
Пратусевич Ю. М. и Маломуж Ф. Ф. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 40.
Росин Я. А. Нейро-гуморальная регуляция и гемато-энцефалический барьер. М., 1961.
Случевский Ф. И. Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 56.
Стернин М. О. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 102.
Туркевич О. М. и др. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 60.

Туркевич О. М., Куцуруба Е. Н. и Зеленская М. С. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 47.
Туркевич О. М., Куцуруба Е. Н., Писанец О. Т., Зеленский С. Н. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 68.
Чернин М. С., Рудаев Я. А. и Денисенко П. П. Материалы IX Всесоюзной конференции фармакологов. Свердловск, 1961, 295.
Bateman J. C., Carlton H. M. Antibiot. Med. and clin. Therapy, 1959, 6, 11, 648.
Bovet D., Longo V. XX Intern. Physiol.-Congress. Resumes des raports. Bruxelles, 1956, 306—329.
Busnel R., Lehmann A., Busnel M. Arch. Biol. med., 1958, 6, 9—10, 749.
Callaway W., Band R. I. Arch. Neurol. Psychiatry, 1958, 79, 1, 91.
Feldberg W. Resumes des Repports XX Congress internat. physiol. 18, Bruxelles, 1956.
Himwich H. E. a. Rinaldi F. Arch. int. Pharmacodyn., 1957, 110, 1, 119.
Holten C. H. Acta pharmacol. et toxicol., 1957, 13, 2, 113.
Holten C. H., Larsen V. Acta pharmacol. toxicol., 1956, 12, 346.
Holten C. H., Sonne E. Acta pharmacol. toxicol., 1955 11, 148.
Jacobsen E., Sonne E. Acta pharmacol. toxicol., 1955, 11, 310.
Jacobsen E., Sonne E. Acta pharmacol. toxicol., 1955, 19, 135.
Jacobsen E., Skoapur V. Acta pharmacol. toxicol., 1955, 11, 117, 125.
Longo V. Silvestrini B. EEG clin. Neurophysiol., 1958, 10, 1, 111.
Mensch M. H., De Jongh D. K. Arch. int. pharmacodyn., 1959, 118, 3—4, 384.
Muresenu V., Simionovici M. Viata med., 1959, 6, 1, 9.
Naes K., Rasmussen E. Acta pharmacol. toxicol., 1958, 15, 2, 99.
Rinaldi F. Himwich H. E. Arch. Neurol. a. Psychiat., 1955, 73, 387.
Sacra P., Rice W., McColl J. Canad. J. Biochem. Physiol. 1957, 35, 12, 1151.
Vojtěchovsky M. Acta Psychiat. Scand., 1958, 33, 4, 514.
Vojtěchovsky M., Vitek V., Ryšánek K., Bultasova H. Experientia, 1958, 14, 11, 422.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ТРОФИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

И. С. Заводская

Отдел фармакологии (зав. отделом — действ. чл. АМН СССР С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

Зависимость трофических процессов от нервной системы не подлежит в настоящее время никакому сомнению.

Проблеме нервной регуляции трофических процессов посвящены многочисленные физиологические и патофизиологические исследования, в которых установлена тесная зависимость тканевых расстройств от изменения функции как центральных, так и периферических отделов нервной системы (И. М. Сеченов, 1866; И. П. Павлов, 1920; А. Д. Сперанский, 1935, 1936; К. М. Быков и И. Т. Курцин, 1949; Б. Н. Могильницкий, 1924; А. Г. Молотков, 1925; Н. В. Шамов, 1921; С. И. Лебединская и А. А. Бабкова, 1936; Брюнинг — Bruning, 1920; Шифф — Schiff, 1867; Эпштейн — Ebstein, 1874; Д. Е. Альперн, 1954, и ряд др. авторов).

Исследований же по действию фармакологических веществ и ядов на нервную регуляцию трофических процессов до настоящего времени было очень мало и они в основном ограничивались изучением влияния на эти процессы лишь анестезирующих веществ.

Между тем исследования такого рода не только открывают возможность провести фармакологический анализ участия нервной системы в регуляции трофики, но и дают экспериментальное обоснование фармакотерапии дистрофических процессов.

Эта задача тем более актуальна, что за последнее время фармакология обогатилась новыми средствами, избирательно действующими на различные звенья рефлекторных дуг, участие которых в регуляции трофики весьма вероятно.

Известно, что обменные процессы находятся под непосредственным воздействием нервных импульсов, идущих по центробежным волокнам вегетативной нервной системы.

Раздражая или выключая нервные проводники в экспериментальных условиях, можно изменять уровень жизнедеятельности различных тканей и тем самым обусловить развитие трофических расстройств. Трофические расстройства можно вызвать не только при перерезке и раздражении периферических нервов. Согласно данным лаборатории А. Д. Сперанского (1935), любой участок нервной системы может стать исходным пунктом для развития процессов нервно-дистрофического характера.

При изучении изменений трофики существенное значение имеет вопрос о первых объективных признаках, позволяющих учитывать нарушения ее до того, как наступают глубокие морфологические изменения.

Для изучения биохимических сдвигов в тканях при чрезмерном раздражении рефлексогенных зон и при воздействии фармакологических веществ на тканевые процессы С. В. Аничков предложил использовать метод меченых атомов, позволяющий следить за обновлением белков в самих тканях при их поражении.

Результаты исследований с применением этого тонкого теста показали, что нарушение белкового обмена в тканях желудка (судя по замедлению включения в белки меченого метионина-35) обнаруживалось сравнительно рано, до появления еще первых морфологических признаков дистрофии (С. В. Аничков и И. С. Заводская, 1955).

Замедление ресинтеза белка наблюдается и при денервации желудка, достигаемой как путем ваготомии, так и с помощью фармакологических веществ, прерывающих рефлекторную дугу в различных звеньях.

Так, при выключении центрального звена рефлекторной дуги люминалом и при блокировании вегетативных ганглиев гексонием и пентамином отмечалось снижение ресинтеза белка.

Люминал замедлял скорость включения аминокислоты, меченной по сере, на 55%, гексоний и пентамин—на 38—39% (И. С. Заводская, 1956).

Полученные в нашей лаборатории данные о влиянии гексония на белковый обмен в тканях различных органов значительно дополняют представления о влиянии ганглиоблокирующих веществ на рефлекторную регуляцию тканевого обмена.

Гексоний в дозе 10 *мг/кг* повышал ресинтез белка в кишечнике крысы и скорость включения метионина в белки ткани печени (П. П. Денисенко и И. С. Заводская, 1958). При сопоставлении результатов этих опытов с уже известными данными о влиянии гексония на обмен белка в стенке желудка (И. С. Заводская, 1956), в поперечнополосатой мускулатуре (М. А. Игнатьева, 1958), в мышце сердца (З. И. Веденеева, 1958) с данными о влиянии гексония на уровень макроэргических соединений в скелетных мышцах (Ю. Н. Стройков, 1958) и в стенке желудка (Е. В. Морева и А. И. Подлесная, 1958) выявляется отчетливая разница в величине и характере сдвигов уровня обменных процессов различных

органов одного и того же вида животного под влиянием ганглиоблокирующего средства.

Так, под влиянием гексония скорость включения метионина в белки стенки желудка и поперечнополосатой мускулатуры падает, в стенке кишечника возрастает, а в печени и мышце сердца — практически не изменяется.

С другой стороны, уровень макроэргических соединений под влиянием гексония в тканях желудка также снижается, в то время как в скелетных мышцах он не изменяется.

Эти данные еще раз убедительно показывают, с одной стороны, зависимость обменных процессов от нервной импульсации, с другой, — с несомненностью свидетельствуют о том, что влияние нервной системы на уровень обменных процессов в различных органах неодинаково.

Такое разнообразие во влиянии ганглиоблокирующего средства — гексония на обменные процессы отдельных органов можно объяснить, очевидно, различным состоянием тонуса вегетативных нервов, контролирующих тканевый обмен в этих органах.

Понижение тканевого обмена в слизистой желудка под влиянием гексония показывает, что этот обмен находится под постоянным стимулирующим влиянием вегетативных нервов. В противоположность этому белковый обмен стенки кишечника у крыс находится, по-видимому, под постоянным тормозящим влиянием вегетативных импульсов.

Белковый обмен в печени и сердце (ресинтез белка не изменялся под влиянием ганглиолитика), вероятно, регулируется автономно, без значительного участия нервной системы. Иное действие на ресинтез белков оказывают ганглиолитики у животных с экспериментально вызванной дистрофией.

Для изучения влияния фармакологических веществ на дистрофические процессы по предложению С. В. Аничкова мы разработали простой, легко воспроизводимый метод экспериментальной нейрогенной дистрофии стенки желудка.

Для получения дистрофии наносится травма двенадцатиперстной кишке путем наложения на нее (с соблюдением стерильных условий) пинцета пеана на 10 *мин*, после чего операционная рана брюшной стенки зашивалась. Через несколько часов после нанесения травмы у животных развиваются деструктивные изменения стенки желудка с образованием прободных язв.

Этим деструктивным изменениям предшествует задержка ресинтеза белков слизистой желудка и замедление включения в них радиоактивного метионина. Причиной дистрофии стенки желудка с последующими деструктивными изменениями являются рефлексы с места травмы, так как ее можно предупредить перерезкой блуждающих нервов под диафрагмой. Ганглиолитики в той или иной степени также предупреждают образование этих рефлекторных язв. Особенно эффективен в этом отношении гексоний.

Опыты с включением метионина S^{35} показали, что гексоний не понижает, а, наоборот, повышает скорость ресинтеза белков слизистой же-

лудка, пониженную в результате травмы двенадцатиперстной кишки. Если в опытах с нанесением травмы на двенадцатиперстную кишку включение метионина в белки стенки желудка было на 42% ниже нормы, то в параллельно поставленных опытах с одновременным нанесением травмы и введением гексония включение метионина было значительно выше и в среднем не достигало нормы лишь на 19%.

Полученные данные о действии ганглиолитических веществ на скорость включения радиоактивного метионина в белки слизистой оболочки желудка при рефлекторных дистрофиях показали, что при этих условиях одни и те же вещества не усиливали снижения скорости

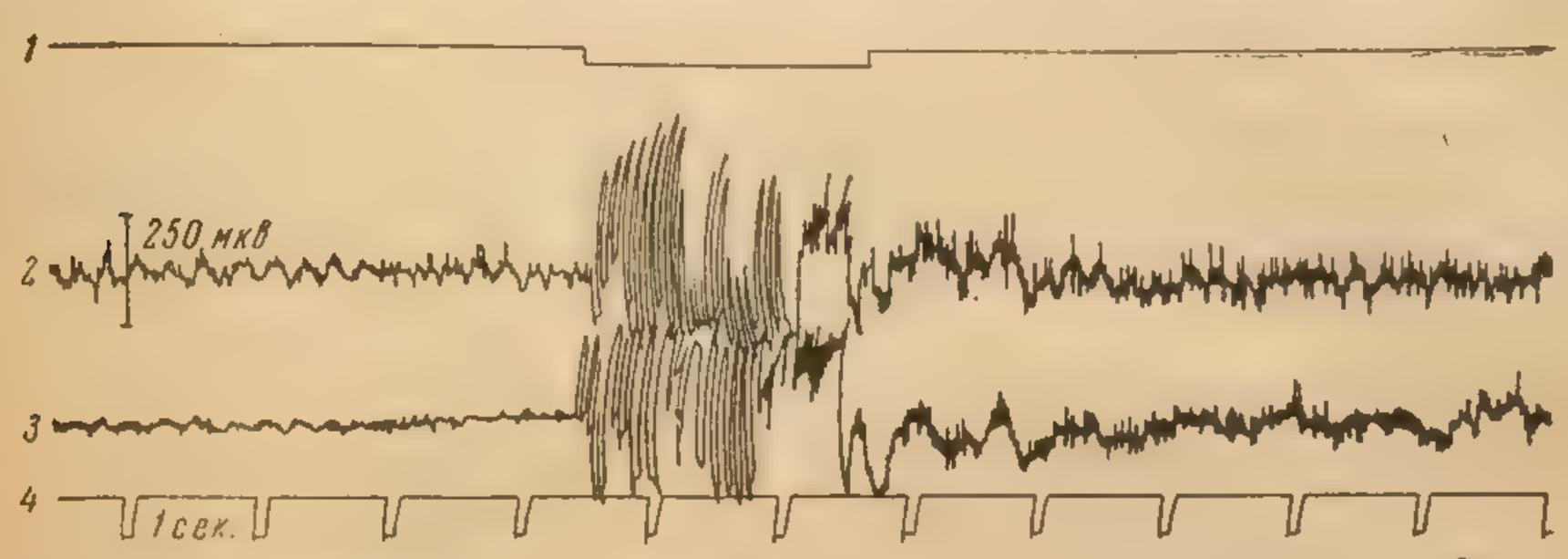


Рис. 1. Изменение биоэлектрических потенциалов коры головного мозга и гипоталамуса при раздражении дуоденальной области.

1 — отметка раздражения; *2* — электрограмма коры; *3* — электрограмма гипоталамической области; *4* — отметка времени (в секундах).

включения радиоактивной аминокислоты в белки слизистой, а во многих случаях даже вели к повышению интенсивности трофических процессов.

Эти данные говорят о непрямом влиянии ганглиолитических веществ на ткань слизистой оболочки желудка и свидетельствуют о том, что их действие осуществляется через нервную систему.

Электрофизиологические исследования с одновременной регистрацией в хронических и острых опытах биоэлектрической активности различных отделов головного мозга у кроликов показали, что в момент нанесения раздражения на дуоденальную область наблюдалось усиление биоэлектрической активности как коры головного мозга, так и гипоталамуса (рис. 1).

Эти данные подтвердили наше представление о нейрогенном происхождении экспериментальных язв желудка, вызванных нанесением травмы на дуоденальную область.

Поскольку трофические расстройства в стенке желудка имеют нейрогенное происхождение, представлялось интересным изучить влияние некоторых центрально действующих веществ на нервную регуляцию трофических процессов.

Изучалось предупреждающее влияние центральных нейротропных средств на развитие нейрогенной дистрофии стенки желудка.

Сравнительные опыты с изучением влияния снотворных веществ на дистрофию стенки желудка показали, что в то время как барбитураты, рассматриваемые преимущественно как «стволовые» наркотики, подавляли рефлексы, возникающие с двенадцатиперстной кишки при «чрезвычайном» раздражении, уретан, рассматриваемый преимущественно как

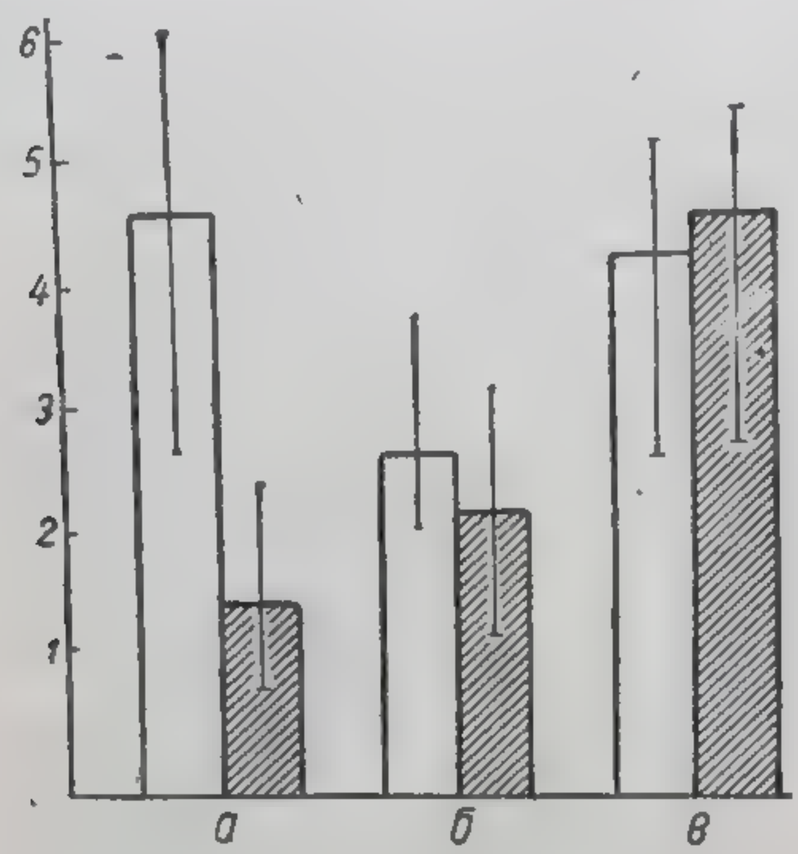


Рис. 2. Влияние люминала, уретана и хлоралгидрата на образование язв желудка у крыс (высота столбиков обозначает среднее число пораженных участков, приходящихся на одно животное).

Незаштрихованные столбики — контроль; заштрихованные: *а* — люминал 100 *мг/кг*; *б* — уретан 1 *г/кг*; *в* — хлоралгидрат 100 *мг/кг*.

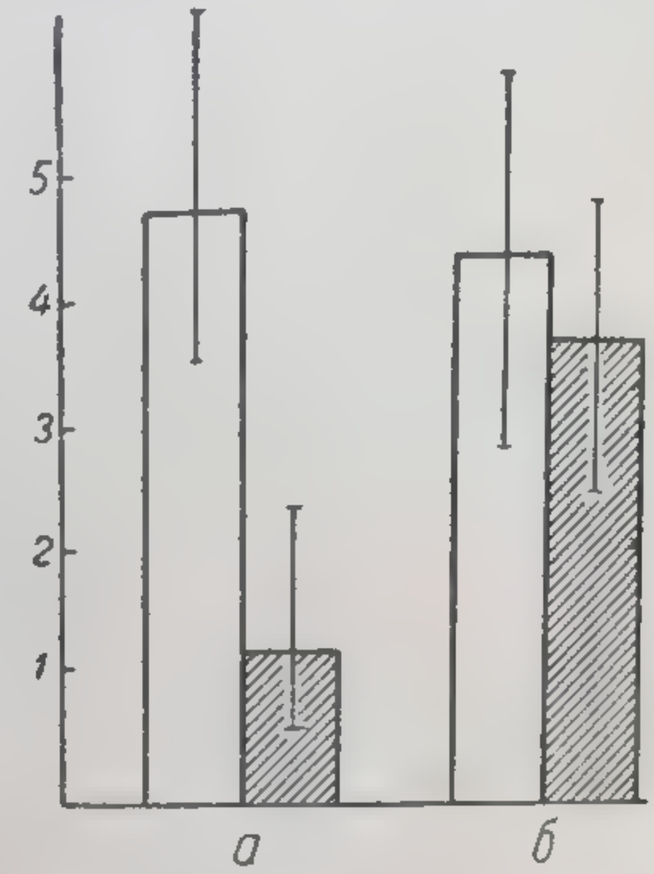


Рис. 3. Влияние люминала и дифенина на образование язв желудка у крыс (высота столбиков обозначает среднее число пораженных участков, приходящихся на одно животное).

Незаштрихованные столбики — контроль; заштрихованные: *а* — люминал 100 *мг/кг*; *б* — дифенин 20 *мг/кг*.

«корковый» наркотик, в снотворных дозах (1 *г* на 1 *кг*) не предупреждал рефлекторной дистрофии стенки желудка (рис. 2).

Следовательно, выключением только лишь корковых процессов нельзя подавить рефлексы, возникающие с области двенадцатиперстной кишки (И. С. Заводская, 1961).

Далее было проведено сравнительное изучение действия барбитуратов с некоторыми другими веществами, также угнетающими стволовую часть мозга. Результаты этих исследований показали, что люминал, дифенин и триметин в одинаковой степени подавляли рефлекторное отделение желудочного сока, однако лишь люминал предупреждал рефлекторную дистрофию стенки желудка (рис. 3).

Эти данные говорят в пользу того, что рефлексы, нарушающие трофику, не совпадают с рефлексами, ведающими секрецией желудочного сока.

Можно думать, что рефлексы, возникающие из области двенадцатиперстной кишки при ее «чрезвычайном» раздражении и оказывающие подавляющее действие на трофику стенки желудка, замыкаются в иных центральных синапсах, чем рефлексы, ведающие секрецией желудочных желез, которые угнетаются как люминалом, так и дифенином (И. С. Заводская, 1961).

Далее изучалось действие центральных холинолитиков различного типа действия на нервную регуляцию трофических процессов слизистой стенки желудка. Сравнительные опыты показывают, что центральные холинолитики обладают неодинаковой степенью действия на эти процессы.

В дозах, одинаково угнетающих желудочную секрецию, центральные холинолитики, обладающие противоареколиновым действием, например диазил, более эффективно предупреждают рефлекторную дистрофию, чем обладающие противоникотиновым действием, например дифацил, метилдифацил (И. С. Заводская, 1961) (рис. 4).

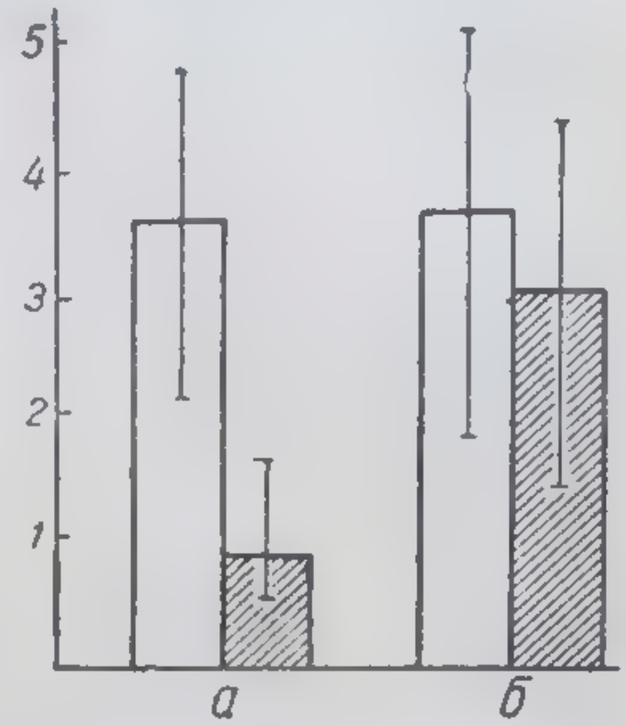


Рис. 4. Влияние диазила и дифацила на образование язв желудка у крыс (высота столбиков обозначает среднее число пораженных участков, приходящихся на одно животное).

Незаштрихованные столбики — контроль; заштрихованные: *а* — диазил 3 *мг/кг*, *б* — дифацил 20 *мг/кг*.

Возникает вопрос, какие фармакологические особенности диазила, отличающие его от дифацила, обеспечивают столь высокую эффективность? Может возникнуть вполне законное предположение, что эффективность диазила зависит от его периферического атропиноподобного холинолитического действия. Такому предположению противоречит тот факт, что атропин в дозах, парализующих секрецию, не оказывает сколько-нибудь значительного предупреждающего эффекта на развитие рефлекторных язв желудка.

Этому также противоречит и то обстоятельство, что йодалкилирование диазила, превращение его из третичного в четвертичное соединение, уменьшило его защитное, предупреждающее действие в развитии экспериментальных язв желудка.

Как известно, перевод третичных соединений в четвертичные резко ослабляет их центральное действие и усиливает периферическое (Бове и Бове-Нитти — Bovet and Bovet-Nitti, 1948; Э. В. Зеймаль, М. Я. Михельсон, Р. С. Рыболовлев, 1957).

Хронические опыты на крысах с фистулами желудка показали, что йодметилат диазила в тех же дозах, что и диазил подавлял карбохолиновую гиперсекрецию желудочного сока в 10 раз сильнее, чем сам диазил. Однако предупреждающий эффект в развитии экспериментальных язв желудка у йодметилата был гораздо слабее, чем у третичного препарата — диазила (рис. 5).

Ганглиолитическое действие диазила также не может быть причи-

ной его защитного эффекта, так как оно слабее, чем у неэффективного в этом отношении дифацила.

Остается допустить, что более сильное защитное влияние диазила связано с особенностью его центрального холинолитического действия.

Электрофизиологические данные, полученные в нашей лаборатории П. П. Денисенко (1960), с регистрацией частоты и силы биоэлектрических потенциалов ретикулярной формации среднего мозга, показали, что диазил обладает более выраженным влиянием на холинорецепторы

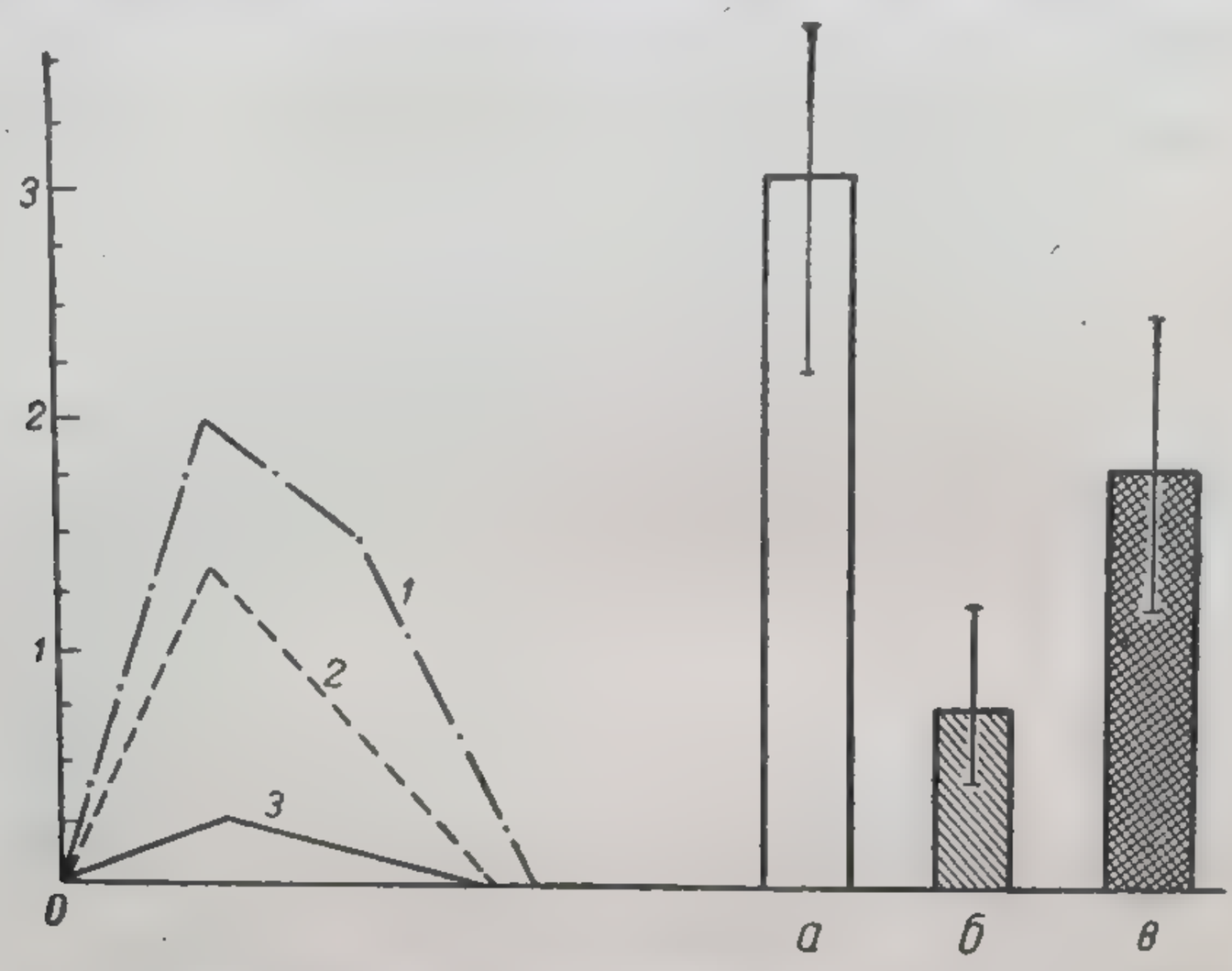


Рис. 5. Влияние диазила и йодметилата диазила на отделение желудочного сока и образование язв.

По оси обсцисс — время (в часах); по оси ординат — количество сока (в миллилитрах); высота столбиков обозначает среднее число пораженных участков, приходящихся на одно животное); *а* — контроль; *б* — диазил 3 *мг/кг*, *в* — йодметилат диазила 3 *мг/кг*.

восходящей, активирующей части ретикулярной формации головного мозга, чем дифацил.

Можно думать, что блокирование холинореактивных систем ретикулярной формации может оказать защитное действие на передачу рефлексов, нарушающих трофику стенки желудка, и, очевидно, этим влиянием объясняется предупреждающее действие центральных холинолитиков типа диазила.

В последнее время мы обратились к изучению действия холиномиметических веществ на центральную регуляцию трофических процессов.

Если блокированием холинергических систем возможно подавить рефлексы, нарушающие трофику стенки желудка, то нам представлялось весьма вероятным, что при возбуждении их могут возникнуть дистрофические поражения слизистой оболочки. Известно, что введение сравнительно больших доз пилокарпина вызывает появление язв желудка у мышей (Блеккман и соавт.— Blackman u. Campion, Fastier, 1959). Появление дистрофических поражений стенки желудка, эрозий

и язв обычно принято было считать результатом периферического холиномиметического действия пилокарпина и повышения гиперсекреции желудочного сока.

Однако проведенный нами анализ на крысах с введением пилокарпина в дозе 20 *мг/кг* говорит скорее за участие центральных механизмов в их возникновении. Результаты этих опытов показали, что после предварительной перерезки блуждающих нервов под диафрагмой или после блокирования холинореактивных систем центральных синапсов диазилом пилокарпин в подавляющем большинстве случаев не вызывает появления дистрофических поражений стенки желудка, между тем как йодалкилированное соединение диазила не оказывало предупреждающего эффекта. Эти опыты еще раз подтверждают наш вывод об участии центральных холинореактивных структур в передаче нервных импульсов, нарушающих трофику. Этот вывод представляет не только теоретический интерес, но имеет важное практическое значение и может быть использован в клинике при отборе веществ для комбинированной лекарственной терапии дистрофий нейрогенного происхождения.

В настоящее время в терапевтических клиниках центральные холинолитики используются при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наблюдения М. Г. Малкиной и А. М. Розовского (1962), Ц. Г. Масевича и М. Н. Махсумова (1962) показали, что назначение больным язвенной болезнью нового центрального холинолитика — метамизила оказывает благоприятный лечебный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

Альперн Д. Е. О трофической функции нервной системы. Успехи совр. биол., 1954, 37, 3, 309—324.

Аничков С. В., Заводская И. С. В кн.: Физиология нервных процессов. Сб., посвящ. 70-летию Фольборта, Киев, 1955.

Быков К. М., Курцин И. Т. Кортико-висцеральная теория патогенеза язвенной болезни. М., 1949.

Веденеева З. И. Бюлл. экспер. биол., 1958, 4, 67.

Денисенко П. П. Материалы 1-й научной конференции, посвящ. проблемам физиологии, морфологии, фармакологии и клинике ретикулярной формации головного мозга. М., 1960, 42.

Денисенко П. П., Заводская И. С. Влияние гексония на обмен белка в тканях кишечника и печени у крыс, а также на антитоксическую функцию печени у собак. Ежегодник ИЭМ за 1957 г., Л., 1958.

Заводская И. С. Влияние центрально действующих и блокирующих ганглии веществ на тканевой обмен слизистой оболочки желудка в норме и при экспериментальных рефлекторных дистрофиях. Ежегодник ИЭМ за 1955 г., Л., 1956.

Заводская И. С. Biochem. pharm., 1961, 8, 1.

Зеймаль Э. В., Михельсон М. Я., Рыболовлев Р. С. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, под ред. М. Я. Михельсона, Л., 1957.

Игнатьева М. А. В сб.: Ганглиолитики и блокаторы нервно-мышечных синапсов. Л., ИЭМ, 1958.

Лебединская С. И. и А. А. Бабкова. Нервная трофика в теории и практике медицины. М., 1936, 37.

Малкина М. Г. и Розовский А. М. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 123.

Масевич Ц. Г. и Махсумов М. Н. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 80.
Могильницкий Б. Н. Труды 1-го Всероссийского съезда патологов. М., 1924, 436.
Молотков А. Г. Физиол. журн. им. Сеченова, 1925, 8, 5—6, 99.
Морева Е. В. и Подлесная А. И. В сб.: Ганглиолитики и блокаторы нервно-мышечных синапсов. Л., ИЭМ, 1958.
Павлов И. П. Сб. науч. тр. в честь 50-летия научно-врачебн. деятельности проф. А. А. Нечаева. Л., 1920.
Сеченов И. М. Физиология нервной системы. Отд. II, гл. XIII, СПб., 1866.
Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. М., 1935.
Сперанский А. Д. Нервная система в патологии. М., 1936.
Стройков Ю. Н. В сб.: Лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., 1958.
Шамов Н. В. Нов. хир. арх., 1921, 1, 3, 417.
Blackman I. G., Campion D. S., Fastier F. N. Brit. J. Pharmacol., 1959, 14, 112.
Bovet D. et Bovet-Nitti F. Structura et activité pharmacodynamique des médicaments du systeme nerveux vegetatif. Basel — New York, 1948.
Brüning F. Zbl. Chir., 1920, 1, 1433—1435.
Ebstein N. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1874, 2, 183—195.
Schiff M. Lecons sur le physiologie de la digestion. Paris, 1867, 2, 416.

ВЛИЯНИЕ ФЕНАМИНА И ЕГО НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПРЕПАРАТА ИЭМ-366 НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У БЕЛЫХ МЫШЕЙ И КРЫС

В. Б. Исаченко и *Н. А. Хараузов*

Лаборатория экспериментальной фармакотерапии (зав. лабораторией — проф. Н. А. Хараузов) отдела фармакологии ИЭМ АМН СССР

Имеющиеся довольно обширные литературные материалы свидетельствуют о зависимости холестеринового обмена и развития атеросклероза от функционального состояния нервной системы. Работами М. К. Микушкина, выполненными в лаборатории проф. З. М. Волынского, в опытах на кроликах и собаках установлена не только возможность получения условнорефлекторной гиперхолестеринемии и усиления развития атеросклеротических изменений, но и возможность предотвращения или ослабления гиперхолестеринемической реакции стереотипных условий опыта (М. К. Микушкин, 1961). Однако, придавая большое значение состоянию центральной нервной системы, высказываются в то же время недостаточно обоснованные крайне категорические утверждения, сводящие все причины возникновения и развития атеросклероза лишь к нарушениям состояния центральной нервной системы. Более того, утверждается патогенетическая общность гипертонической болезни и атеросклероза (А. Л. Мясников, 1960). В пользу такого воззрения приводятся лишь рассуждения о частом сопровождении этого заболевания другими или, как это делает проф. И. В. Давыдовский (1960), голословные утверждения о том, что это лишь чисто человеческое заболевание (вида Homo sapiens).

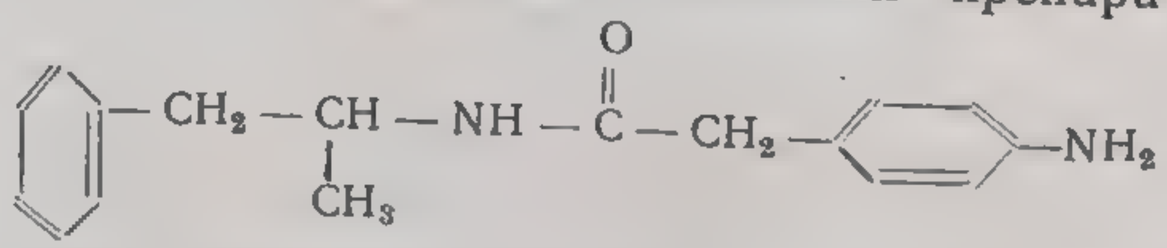
По нашему мнению, ряд факторов, обусловливающих возникновение и развитие атеросклероза, требует применения комплексной терапии, в которую входит и воздействие на нервную систему. Исходя из комбинационной теории патогенеза атеросклероза, выдвинутой академиком Н. Н. Аничковым, основным фактором, определяющим возникновение и развитие атеросклероза, является нарушение холестеринового обмена в организме, при этом главное значение в сосудистых из-

менениях может иметь, например, избыточное поступление холестерина в организм, нарушение функции эндокринных желез, нарушения деятельности центральной нервной системы и др.

Важное значение состояния центральной нервной системы, регулирующей липидный обмен, требует тщательного изучения влияния различных нейротропных средств. Имеющиеся по этому вопросу литературные данные указывают на возможность усиления развития атеросклероза при введении веществ, возбуждающих центральную нервную систему (фенамин, кофеин) (Ю. Т. Пушкарь, 1953; А. Л. Мясников, 1956; Т. Х. Зайцева, 1957), а также на возможность предупреждения возникновения и развития атеросклероза как в эксперименте, так и в клинике (Т. Д. Цибекмахер, 1955; Т. Х. Зайцева, Г. С. Гвишиани, 1957), путем введения веществ из группы снотворных (люминал, веронал, барбамил, хлоралгидрат). Однако М. К. Микушкиным показано, что минимальная доза фенамина 0,35 *мг/кг* также препятствует повышению уровня холестерина в крови и замедляет процесс развития экспериментального атеросклероза.

Имеющиеся в литературе данные о влиянии веществ, воздействующих на холинергические структуры организма, указывают на отсутствие изменений при введении атропина и торможение развития экспериментального атеросклероза при введении тропафена (И. К. Шхвацабая, 1958). По данным, полученным в нашей лаборатории, холинолитик центрального действия — тифен существенного влияния на течение экспериментального атеросклероза не оказывает, а дифацил скорее способствует его развитию (Н. Г. Стройкова, Л. В. Иванова и Г. П. Федорова, 1961). Ганглиолитик — бензогексоний тормозит возникновение и развитие атеросклероза (Н. А. Новикова, 1960).

В течение 1961 г. были проведены опыты по изучению влияния синтезированного по предложению проф. С. В. Аничкова в Химико-фармацевтическом институте (лаборатория проф. А. М. Халецкого) препарата ИЭМ-366, полученного путем замены одного из водородов при азоте в молекуле бета-фенилизопропил-амина (фенамин) амидом парааминофенилуксусной кислоты. Указанный препарат с фармако-



логической стороны всесторонне был изучен китайским аспирантом У Си-жуй (1961), показавшим, что по характеру своего действия этот препарат является антагонистом фенамина. Им установлено, что под влиянием фенамина ориентировочные рефлексы повышались, а при введении ИЭМ-366 они резко подавлялись, скорость выработки двигательно-оборонительных условных рефлексов замедлялась, уменьшалась агрессивность у мышей, наблюдалось потенцирование действия наркотиков.

Представляло интерес изучение этого седативного препарата, относящегося к новой группе веществ, успокаивающих центральную

нервную систему, путем сравнения с фенамином (усиливающим процессы возбуждения) и выявления влияния его на течение и развитие экспериментального атеросклероза при одновременном экзогенном введении холестерина.

Подопытными животными служили белые мыши и белые крысы. У всеядных животных холестериновый метаболизм несколько иной, чем у кроликов, вследствие чего отмечается относительная устойчивость их к холестериновой нагрузке, поэтому для выработки у них экспериментальной гиперхолестеринемии или атеросклеротических изменений требуется содержание животных на специальной диете, богатой жирами и желтками. Судя по литературным данным (Fillios a. oth., 1956, 1958; Wilqram, 1958, и мн. др.), применение синтетической диеты, насыщенной протеинами и жирами, способствует получению наиболее выраженной гиперхолестеринемии и значительных атеросклеротических изменений. Помимо того, в соединительной ткани печени, кишечника, селезенки у крыс имеется значительное количество так называемых «тучных» клеток Эрлиха, вырабатывающих эндогенный гепарин. Последний, как показано Т. Земплени (1960), активирует липопротеиновую липазу, которая в свою очередь расщепляет липиды, а освобожденные жирные кислоты связываются с альбумином, после чего комплекс «альбумин — жирные кислоты» быстро покидает кровяное русло. Таким образом, гепарин в какой-то степени предохраняет развитие алиментарной липемии и гиперхолестеринемии у крыс. У кроликов тучных клеток мало, что также является одной из причин, почему и атеросклеротические изменения вырабатываются у них легче (Szasz, Constantinides, 1953). Использование в опытах мышей и крыс (мелких животных) особенно важно при изучении новых препаратов, так как в этих случаях часто не располагают достаточным количеством вещества. Однако ряд авторов (Horlick, Havel, 1948; Bragton, Boyle, 1952; Zemplenyi, 1958), отмечая относительную устойчивость крыс к холестериновой нагрузке, отрицают возможность получения экспериментального атеросклероза у крыс; тем не менее из имеющейся обширной литературы следует, что большинство авторов успешно использовали крыс не только в качестве гиперхолестериновой модели, но и для выработки у них экспериментальных атеросклеротических изменений, правда, лишь при условии содержания животных на специальной диете.

Методика. Данное исследование проведено на белых мышах (вес 20,0—24,0 *г*) и белых крысах (200—250,0 *г*) самцах. Длительность наблюдения — 7 месяцев. Животные ежедневно (кроме праздничных дней) получали холестерин (из расчета 200 *мг* на крысу и 20 *мг* на мышь), растворенный в теплом подсолнечном масле. Крысам вводили шприцем per os, мышам же заливали пищу подогретыми маслом с холестерином. Препараты вводились подкожно ежедневно (кроме праздничных дней), перед кормлением. Препарат ИЭМ-366 вводился из расчета 25 *мг/кг*, в дозе, при которой, по данным У Си-жуй, у мышей наблюдалось выраженное угнетение ориентировочных рефлексов. Для фенамина были взяты дозы 5—10 *мг/кг*, повышающие тонус оборонительной реакции и через 15—20 *мин* вызывающие кратковременную

повышенную возбудимость. Крыс в каждой группе было по 10, мышей—по 15. Общий холестерин крови определяли ежемесячно для каждой крысы индивидуально, сыворотки же сливались вместе и определение лецитина вели для всей группы (10 крыс).

В опытах на мышах все определения производились суммарно для каждых 5 штук, а затем выводились средние для всей группы (15 мышей). Лецитин определяли у мышей до начала кормления холестерином и после окончания наблюдения, перед забоем.

Данные анализов крови на холестерин и лецитин сравнивались с данными, полученными у животных, кормленных только холестерином.

Все животные вместо обычной пищи получали особую диету, которая из расчета на 1 крысу содержала следующие компоненты: пшенной крупы—83,33%, булки и куриного желтка—по 4,76%, лярда—7,14% и рыбьего жира — по 2 капли через день. На 1 мышь: крупы — 67,56%, куриного желтка — 6,75%, лярда — 4,05%, дрожжей — 1,35% и рыбьего жира — по 1 капле через день. Молоко давалось всем животным в неограниченном количестве. Группа животных, получавших только одну специальную диету, считалась контрольной.

Для определения биохимических показателей кровь брали (пастеровской пипеткой) ежемесячно из области венозного сплетения глазной орбиты по методу, описанному впервые в 1951 г. Halpern и Pacaud. Способ этот вполне безопасен и повторные взятия крови нисколько не отражаются на состоянии животных.

Общий холестерин определяли в крови по микрометоду, описанному М. А. Левченко (1955). Им видоизменен макрометод Раппопорт-Энгельберга, что дало возможность определения холестерина в 0,1 *мл* крови. Фосфолипиды определяли по микрометоду Zilvensmit, Davis (1950). Содержание общего холестерина печени определяли после забоя животных по методу, описанному В. Н. Колмаковым. Каждые 10 дней регистрировался вес животных и после забоя производилось макроскопическое обследование внутренних органов животных.

Животные по пищевому рациону были разбиты на следующие группы:

Мыши: специальная диета (контрольная группа); холестерин; холестерин + препарат ИЭМ-366 25 *мг/кг*; холестерин + + фенамин 5 *мг/кг*; холестерин + фенамин 10 *мг/кг*.

Крысы: специальная (контрольная группа); холестерин; холестерин + ИЭМ-366 25 *мг/кг;* холестерин + фенамин 10 *мг/кг*.

Ежемесячные показатели уровня среднего содержания общего холестерина и лецитина в крови у контрольных и подопытных белых мышей и крыс представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из обеих таблиц, средний уровень холестерина в группах мышей и крыс, получавших с холестерином седативный препарат, был значительно более низким, чем в группе животных, получавших только холестерин. У животных же, получавших с холестерином фенамин, наблюдалась значительная холестеринемия.

Таблица 1

Ежемесячные показатели среднего содержания общего холестерина и лецитина в крови у контрольных и подопытных белых мышей в *мг*%
(в каждой группе по 15 животных)

Название групп по пищевому рациону	До опыта			Месяцы кормления холестерином							Увеличение холестерина в *мг* % к концу наблюдения	по окончании наблюдения	
	холестерин	лецитин	индекс холестерин/лецитин	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й		лецитин	индекс холестерин/лецитин
Специальная диета (контроль)	130	138	—	123	116	120	123	133	156	175	+45	195	0,89
Холестерин	100		—	130	133	120	146	160	156	145	+45	165	0,87
Холестерин + +ИЭМ-366 (25 *мг/кг*)	123		0,89	100	120	123	120	166	167	167	+44	180	0,92
Холестерин + + фенамин (5 *мг/кг*)	110		—	190	170	190	—	—	—	—	+80	—	—
Холестерин + + фенамин (10 *мг/кг*)	120		—	160	163	190	200	227	—	—	+107	128	1,8

Полученные опытные данные (на крысах) после статистической обработки указывают на высокий показатель достоверности (p) во всех случаях, за исключением последних 3 месяцев кормления животных холестерином с препаратом ИЭМ-366, что может быть связано с неоднородностью групп животных по показателям содержания холестерина в крови до начала опыта (см. табл. 1). При расчете изменений уровня холестерина в крови по отношению к исходной норме каждой группы, принятой за 100, выясняется совершенно четкая направленность снижения холестерина у группы животных, получавших седативный препарат и постепенное выраженное нарастание его при введении фенамина (рис. 1).

Индекс $\frac{\text{холестерин}}{\text{лецитин}}$ был также наиболее высоким в группе мышей и крыс, получавших фенамин (1,8 и 1,02) (см. табл. 1, 2 и рис. 2).

Из табл. 3 и рис. 3 следует также, что у животных (мышей и крыс), получавших с холестерином седативный препарат, уровень холестерина в печени был, так же как и в крови, ниже, чем у животных, получавших фенамин или только один холестерин. Большему отложению холестерина в печени у животных, получавших фенамин, сопутствовала и несколько более светлая против нормы окраска печеночных долей и несколько повышенный вес всей печени.

Животные, получавшие седативный препарат ИЭМ-366, быстро съедали свой паек, были подвижны, хорошо прибавляли в весе, имели упитанный вид, гладкую шерсть, в то время как получавшие фенамин

Таблица 2

Ежемесячные показатели среднего содержания общего холестерина и лецитина в крови контрольных и подопытных крыс в *мг*%
(в каждой группе по 10 животных)

Название группы по пищевому рациону	До опыта		Месяцы кормления холестерином															
			1-й		2-й		3-й		4-й		5-й		6-й		7-й	
	холестерин	лецитин	холестерин	лецитин	холестерин	лецитин	холестерин	лецитин	холестерин	лецитин	холестерин	лецитин	холестерин	лецитин	холестерин	лецитин
Специальная диета (контроль)	114	135	116	135	130	147	126	135	115	130	130	175	122	—	116	176
m	±4,0		±5,0		±4,0		±6,7		±6,4		±7,1		±5,84		±2,4	
Индекс	0,8		0,86		0,8		0,9		0,89		0,74		—		0,65	
Холестерин	90	140	96	150	106	115	151	150	132	150	135	135	118	—	124	126
m	±5,1		±2,0		±12,1		±11,4		±6,0		±4,5		±4,7		±6,8	
Индекс	0,64		0,64		0,92		1,0		0,81		1,0		—		1,0	
Холестерин + ИЭМ-366	123	140	139	157	147	150	102	105	111	122	132	135	115	—	130	160
m	±4,72		±4,1		±4,8		±6,0		±3,4		±5,3		±3,7		±3,6	
p			0,001		0,001		0,001		0,002		0,7		0,7		0,4	
Индекс	0,87		0,83		0,97		0,97		0,9		0,97		—		0,81	
Холестерин + фенамин	80	120	83	120	94	132	128	150	144	170	164	—	160	—	152	149
m	±5,3		±8,0		±4,0		±3,7		±4,0		±9,3		±7,0		±4,6	
p			0,01		0,05		0,001		0,001		0,02		0,001		0,005	
Индекс	0,66		0,70		0,78		0,85		0,84		—		—		1,02	

Примечание. *m* — ошибка среднего арифметического; *p* — вероятность достоверности по отношению к холестериновой группе животных.

Таблица 3

Средние показатели уровня общего холестерина в печени и отношение веса печени к весу тела у белых мышей и крыс

Название группы по пищевому рациону	Крысы			Мыши		
	холестерин печени, *мг%*	за 100% принята норма холестерина у крыс, находившихся на обычном питании	отношение веса печени к весу тела, %	холестерин печени, *мг %*	за 100% принята норма холестерина у мышей, находившихся на обычном питании	отношение веса печени к весу тела, %
Обычная пища	307,2	100	3,43	358,9	100	4,31
Специальная диета	500,7	163,1	3,52	447,4	124,5	4,22
Холестерин с ИЭМ-366	612,3	166,4	4,07	433,0	120,6	5,0
Холестерин	815,9	267,9	3,96	505,0	140,6	4,71
Холестерин с фенамином	914,7	298,0	4,15	766,3	213,4	5,51

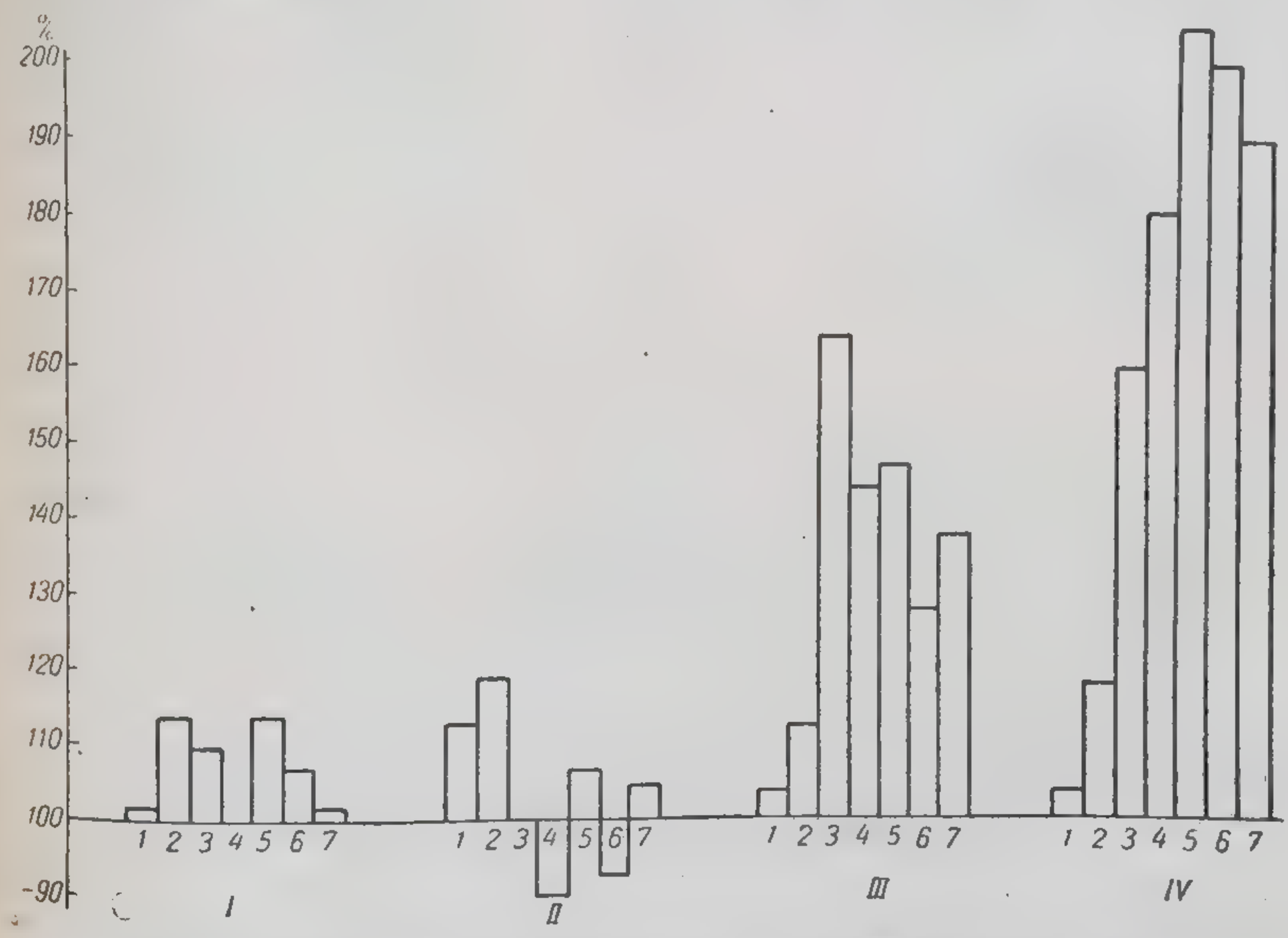


Рис. 1. Ежемесячные показатели общего холестерина крови у крыс.

Холестерин до опыта в каждой группе принят за 100%. По оси абсцисс отложены группы животных по рациону: *I* — специальная диета (контроль); *II* — холестерин + ИЭМ-366; *III* — холестерин; *IV* — холестерин + фенамин; цифры под столбиками соответствуют числу месяцев наблюдения; по оси ординат — показатель холестерина, выраженный в процентах по отношению к норме и принятый за 100%.

Таблица 3

Средние показатели уровня общего холестерина в печени и отношение веса печени к весу тела у белых мышей и крыс

Название группы по пищевому рациону	Крысы			Мыши		
	холестерин печени, *мг%*	за 100% принята норма холестерина у крыс, находившихся на обычном питании	отношение веса печени к весу тела, %	холестерин печени, *мг %*	за 100% принята норма холестерина у мышей, находившихся на обычном питании	отношение веса печени к весу тела, %
Обычная пища	307,2	100	3,43	358,9	100	4,31
Специальная диета	500,7	163,1	3,52	447,4	124,5	4,22
Холестерин с ИЭМ-366	612,3	166,4	4,07	433,0	120,6	5,0
Холестерин	815,9	267,9	3,96	505,0	140,6	4,71
Холестерин с фенамином	914,7	298,0	4,15	766,3	213,4	5,51

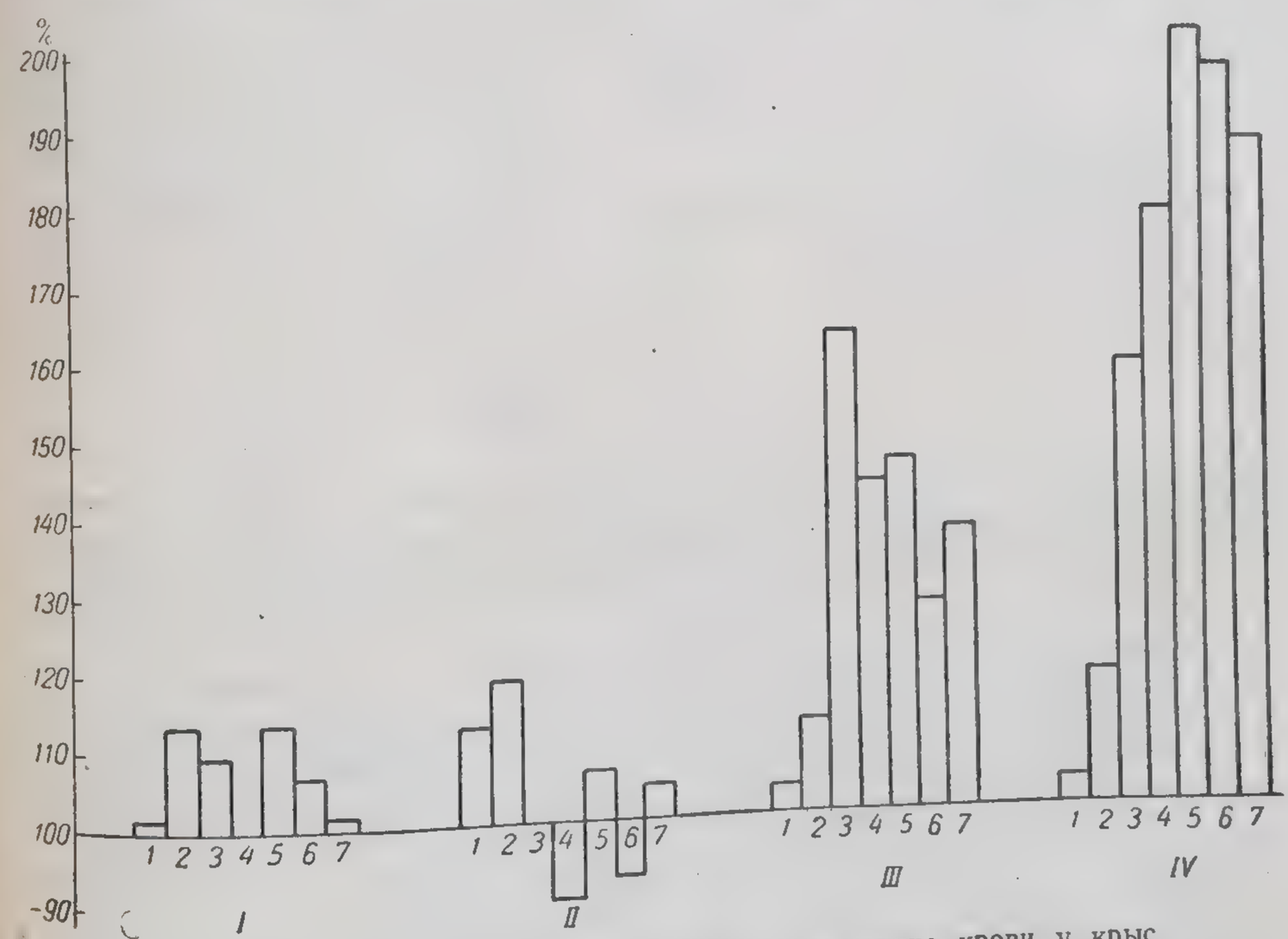


Рис. 1. Ежемесячные показатели общего холестерина крови у крыс.

Примечание. *m* — ошибка среднего арифметического; *p* — вероятность достоверного; Холестерин до опыта в каждой группе принят за 100%. По оси абсцисс отложены группы животных по рациону: *I* — специальная диета (контроль); *II* — холестерин + ИЭМ-366; *III* — холестерин; *IV* — холестерин + фенамин; цифры под столбиками соответствуют числу месяцев наблюдения; по оси ординат — показатель холестерина, выраженный в процентах по отношению к норме и принятый за 100%.

были менее подвижны и менее опрятны, вяло съедали свой паек и прибавление веса у них несколько отставало от веса предыдущих.

В результате исследования получены данные, свидетельствующие о торможении возникновения и развития гиперхолестеринемии у животных, получавших с холестерином седативный препарат ИЭМ-366. Эти материалы подтверждаются имеющимися в литературе данными о более интенсивном нарастании гиперхолестеринемии у животных, получавших с холестерином фенамин.

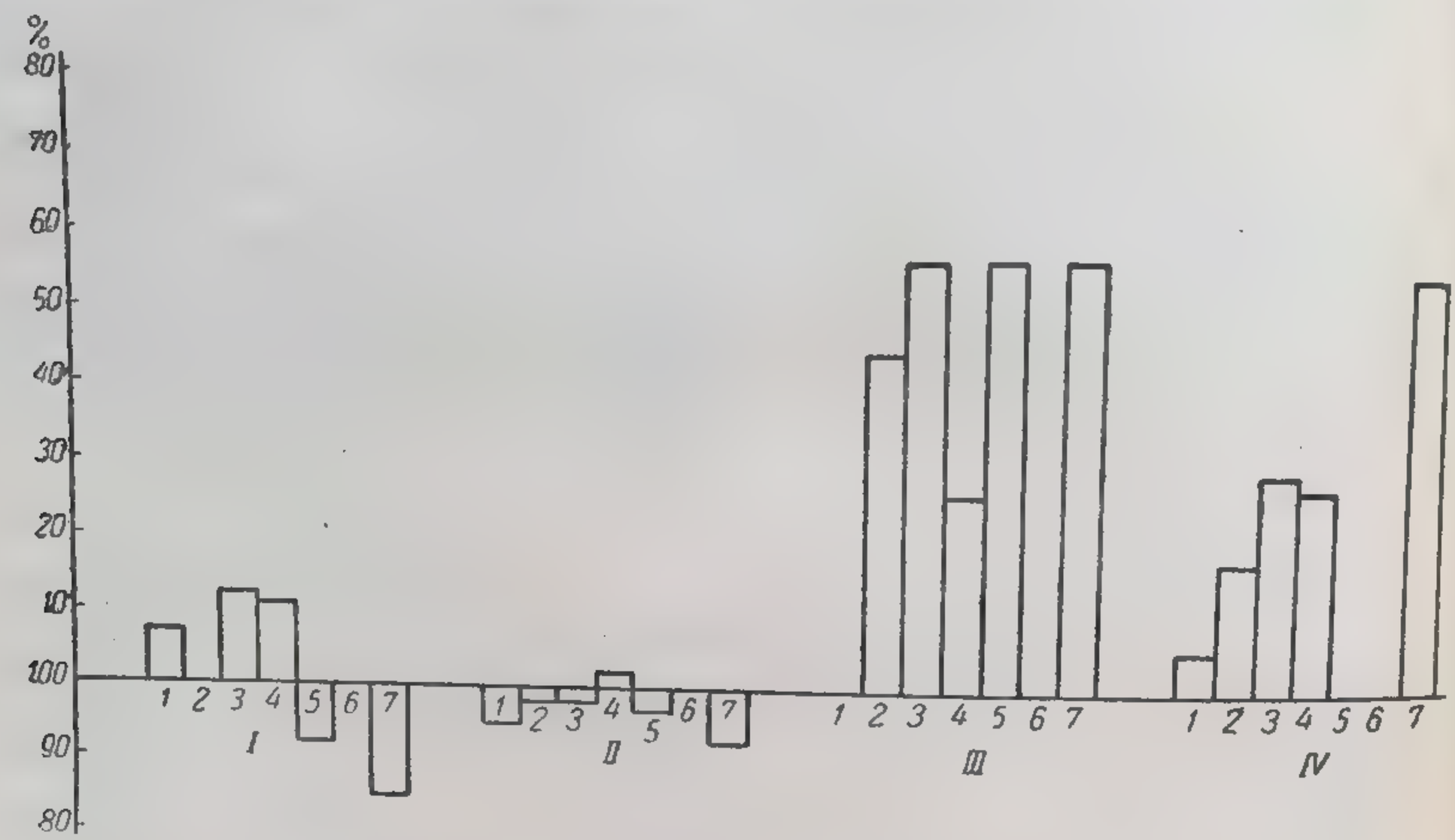


Рис. 2. Изменение индекса $\frac{\text{холестерин}}{\text{лецитин}}$ у крыс.

Показатель индекса $\frac{\text{холестерин}}{\text{лецитин}}$ в каждой группе до опыта принят за 100%. По оси абсцисс отложены группы животных по рациону: *I* — специальная диета (контроль); *II* — холестерин + ИЭМ-366; *III* — холестерин и *IV* — холестерин + фенамин; цифры под столбиками соответствуют числу месяцев наблюдения; по оси ординат — изменения индекса, выраженного в процентах.

Таким образом, имеет место нарастание гиперхолестеринемии при воздействии веществами, возбуждающими центральную нервную систему (фенамин) и торможение развития гиперхолестеринемии при воздействии веществами, угнетающими центральную нервную систему не только типа снотворных жирного ряда, как это было отмечено ранее, но и веществами нового типа, относящимися к группе транквилизаторов.

Положительное влияние нейротропного препарата, относящегося к новой группе веществ, на течение и исход гиперхолестеринемии подтверждает имеющиеся указания о том, что центральная нервная система, в частности ее высшие отделы, играют определенную роль в метаболизме холестерина.

Малая токсичность нового седативного препарата (LD_{50}—457 *мг/кг*) и сравнительно высокая эффективность его указывают на необходимость расширения дальнейших исследований с использованием классической модели экспериментального атеросклероза на кроликах и последующее проведение соответствующих клинических наблюдений.

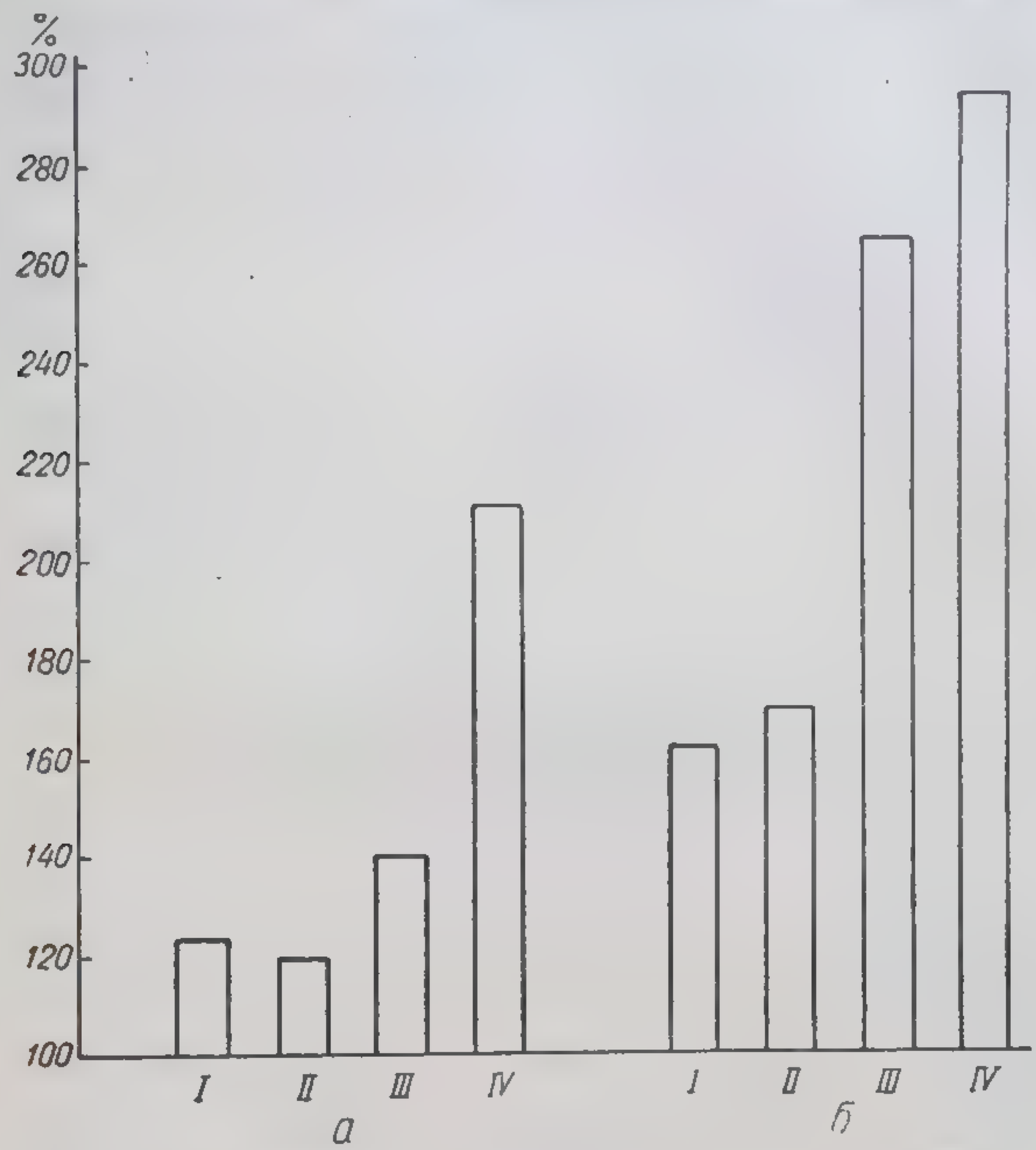


Рис. 3. Показатели общего холестерина в печени у мышей (*а*) и у крыс (*б*).

Норма холестерина у животных, находящихся на обычном питании, принята за 100%. По оси абсцисс для мышей: *а* — *I* — специальная диета (контроль); *II* — холестерин + ИЭМ-366; *III* — холестерин; *IV* — холестерин+фенамин; по оси абсцисс для крыс: *б* — *I* — специальная диета (контроль); *II* — холестерин+ИЭМ-366; *III* — холестерин; *IV* — холестерин + фенамин; по оси ординат — показатель холестерина, выраженный в процентах.

ЛИТЕРАТУРА

Гвишиани Г. С. Фармакол. и токсикол., 1957, 20, 5.
Давыдовский И. В. Арх. пат., 1960, 1.
Зайцева Т. Х. Врач. дело, 1957, 1, 34.
Земплени Т. Чехослов. мед. обозрение, 1960, 1, 6, 49.
Колмаков В. Н. Вопросы мед. химии, 1957, 3, 6, 14.
Левченко М. А. Лабор. дело, 1955, 2, 28.
Микушкин М. К. В сб.: 5-й Междун. биохимический конгресс. Реф. секционных сообщений, 1961, т. II, 181.

Микушкин М. К. В кн.: Атеросклероз. Тр. ВМА им. Кирова, Л., 1961, т. 131.
Микушкин М. К. В кн.: Атеросклероз, Тр. ВМА им. Кирова, Л., 1961, т. 131.
Мясников А. Л. Клин. мед., 1956, 6, 34.
Мясников А. Л. Атеросклероз. Л., 1960.
Новикова Н. А. Ежегодник ИЭМ за 1959 г., Л., 1960, 450.
Пушкарь Ю. Т. Влияние холина и некоторых нейротропных веществ (люминала и фенамина) на развитие экспериментального атеросклероза. Автореф. дисс. М., 1953.
Стройкова Н. Г., Иванова Л. В. и Федорова Г. П. Ежегодник ИЭМ за 1960 г., Л., 1961, 279.
У Си-жуй и Байбеков Э. Б. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 1, 21.
Цибекмахер Т. Д. Тер. арх., 1955, 27, 1, 48.
Шхвацабая И. К. Бюлл. экопер. биол., 1956, 41, 4, 39.
Шхвацабая И. К. Влияние некоторых нейротропных средств на развитие экспериментального атеросклероза. Автореф. дисс., М., 1958.
Bragton J., Boyle E. Am. J. Path., 1952, 28, 527.
Fillios L. a. oth. Fed. Proc., 1956, 15, 550.
Fillios L. a. oth. J. Exp. Med., 1956, 104 539.
Fillios L. a. oth. Am. J. Physiol., 1958, 194, 2, 275.
Halpern B., Pacaud A. C. R. Soc. Biol., 1951, 145, 19—20, 1465.
Horlick L., Havel L. J. Lab. Clin. Med., 1948, 33, 8. 1029.
Still W., O'Neal R. Fed. Proc., 1961, 20, 1, 94.
Szasz G., Constantinides M. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 93, 2, 255.
Thomas N., Hartroft W. Circulation, 1959, 19, 1, 65.
Wilgram G. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1958, 99, 1, 496.
Zemplenyi T. Brit. J. exp. Path., 1958, 39, 99.
Zilvensmit D., Davis A. J. Lab. clin. Med., 1950, 35, 3, 155.

β-АМИНОКЕТОНЫ — НОВАЯ ГРУППА ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

И. Кнолл

Институт фармакологии Будапештского медицинского университета

Несколько лет тому назад нами был выработан простой метод для количественного определения влияния транквилизаторов на условные рефлексы.

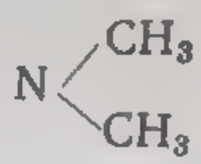
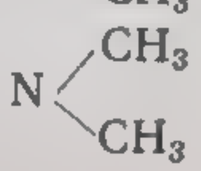
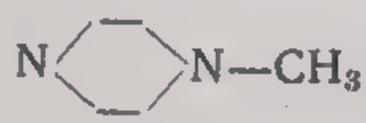
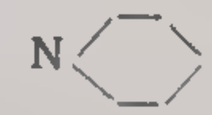
Суть метода заключается в том, что при применении электрического тока (110 *в*), являющегося безусловным раздражителем, пропускаемого по дну специальной камеры, крыса вскакивает на край стеклянного цилиндра (рис. 1). Условный рефлекс вырабатывается в течение короткого времени и не тормозится так называемыми «малыми транквилизирующими» средствами, как, например, мепробаматом. Условный рефлекс является устойчивым и к действию седативно-гипнотических средств, например барбитуратов, но при действии малых доз, так называемых «больших транквилизаторов», условный рефлекс подавляется. При помощи этого теста «подскакивания» крысы было выявлено, что 1 *мг/кг* резерпина, 3 *мг/кг* резерпиноподобного вещества тетрабеназина и 5 *мг/кг* хлорпромазина обладают одинаково сильным действием в отношении подавления условных рефлексов.

Эта методика была использована и в дальнейших опытах при изучении новых соединений, влияющих на подавление условных рефлексов.

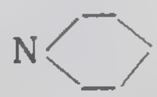
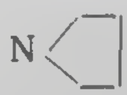
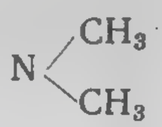
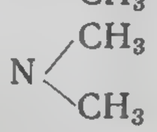
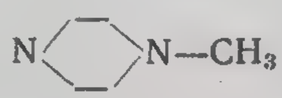
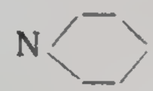
Нами было установлено, что одно из β-аминокетоновых соединений, 2-пиперидинометилтетралон-1-HCl, синтезированное Маннихом в 1922 г., является эффективным противосудорожным и транквилизирующим средством. С целью изыскания более эффективных препаратов, а также для выяснения зависимости между химической структурой и фармакологическим действием был синтезирован ряд аминокетонов.

В таблице представлены химические структуры 19 новых соединений, которые нами синтезированы и изучены. Столбики показывают сравнительную активность изученных новых соединений — аминокето-

Транквилизирующее действие аминокетоновых производных

№ п/п	Наименование соединений	R_1	R_2	R_3	R_4	Относительная токсичность	Относительная активность: по торможению электрошоковых судорог	по торможению условного рефлекса	по торможению локомоторной активности
1	NA-86	H	H	H		1,00	1,00	1,00	1,00
2	N-693	H	H	H		1,28	0,61	0,82	1,12
3	N-644	CH_3	H	H		0,73	0,53	0,44	0,70
4	N-643	H	CH_3O	H		0,55	0,20	0,37	0,81
5	N-658	H	H	H		0,54	0,15	0,16	0,35
6	N-671	H	H	H		0,40	0,11	0,14	0.46
7	N-694	H	H	C_2H_5		0,19	0,08	0,10	0,71
8	N-645	CH_3	H	H		0,36	0,31	0,27	0,38
9	N-642	CH_3	H	H		2,16	2,11	0,67	0,84
10	N-663	H	H	CH_3	»	0,30	0,44	1,50	1,40
11	N-696	CH_3	H	CH_3	»	0,60	0,66	1,45	2,15
12	N-702	H	CH_3	CH_3	»	0,54	0,15	3,00	3,48
13	N-695	CH_3	CH_3	CH_3	»	0,36	0,15	1,60	5,60
14	NA-143	H	CH_3	H	»	0,58	0,40	0,51	0,90
15	N-681	H	H	CH_3O	»	0,73	0,29	0,70	0,80
16	N-688	H	CH_3O		»	1,00	0,21	0,72	2,15
17	N-697	H	H	Cl	»	0,30	0,12	1,60	1,08
18	N-674	H	OH	H	»	0,43	0,27	0,75	1,14
19	N-664	H	H	C_2H_5	»	0,36	0,26	2,28	4,00

Транквилизирующее действие аминокетоновых производных

№ п/п	Наименование соединений	R_1	R_2	R_3	R_4	Относительная токсичность	Относительная активность: по торможению электрошоковых судорог	по торможению условного рефлекса	по торможению локомоторной активности
1	NA-86	H	H	H		1,00	1,00	1,00	1,00
2	N-693	H	H	H		1,28	0,61	0,82	1,12
3	N-644	CH_3	H	H		0,73	0,53	0,44	0,70
4	N-643	H	CH_3O	H		0,55	0,20	0,37	0,81
5	N-658	H	H	H		0,54	0,15	0,16	0,35
6	N-671	H	H	H		0,40	0,11	0,14	0,46
7	N-694	H	H	C_2H_5		0,19	0,08	0,10	0,71
8	N-645	CH_3	H	H		0,36	0,31	0,27	0,38
9	N-642	CH_3	H	H		2,16	2,11	0,67	0,84
10	N-663	H	H	CH_3	»	0,30	0,44	1,50	1,40
11	N-696	CH_3	H	CH_3	»	0,60	0,66	1,45	2,15
12	N-702	H	CH_3	CH_3	»	0,54	0,15	3,00	3,48
13	N-695	CH_3	CH_3	CH_3	»	0,36	0,15	1,60	5,60
14	NA-143	H	CH_3	H	»	0,58	0,40	0,51	0,90
15	N-681	H	H	CH_3O	»	0,73	0,29	0,70	0,80
16	N-688	H	CH_3O		»	1,00	0,21	0,72	2,15
17	N-697	H	H	Cl	»	0,30	0,12	1,60	1,08
18	N-674	H	OH	H	»	0,43	0,27	0,75	1,14
19	N-664	H	H	C_2H_5	»	0,36	0,26	2,28	4,00

нов — по токсичности, по противосудорожному эффекту, влиянию их на условные рефлексы и на локомоторную активность. Результаты, полученные с соединением NA-86, принимались во всех случаях за единицу.

Опыты проводились на мышах. Как видно из таблицы, по сравнению с первым соединением указанные модификации других снижают токсичность препарата и только соединение N-642 (метильная группа в 4-м положении) является более токсичным, чем препарат NA-86. Препараты, в которых имеется метильная группа в 4-м положении, являются токсичными. Например, LD_{50} препарата N-663, в котором метильная группа находится в 7-м положении, равна 450 *мг/кг*, в то время как LD_{50} препарата N-696, в котором метильная группа находится в 4-м положении, равна 225 *мг/кг*. Токсичность вещества явно снижается при нахождении метильной группы в 7-м положении. Менее токсичными, чем препарат NA-86, являются морфолиновое и пиперазиновое производные.

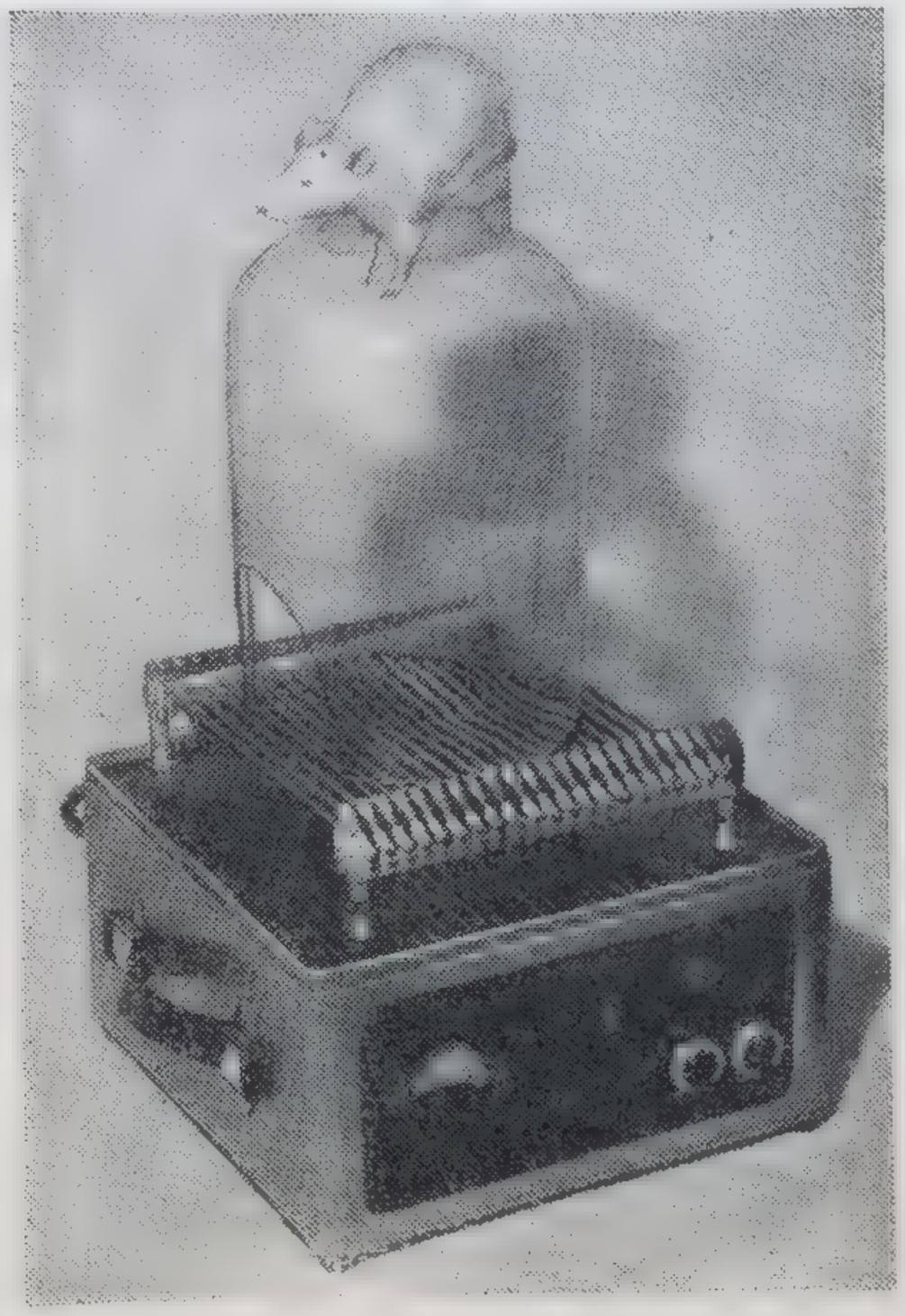


Рис. 1. Прибор для выработки условных рефлексов у крыс.

Противосудорожное действие измерялось так называемым методом предельного электрошока у крыс по Томану с сотрудниками. Второй столбик показывает сравнительную активность данных соединений. Действие соединения NA-86 принималось за единицу. В одной из предыдущих работ нами было описано противосудорожное действие этого препарата. Как видно из таблицы, наиболее эффективным по сравнению с NA-86 оказалось соединение N-642, имеющее метильную группу в положении 4. Значение положения этой группы объясняется тем обстоятельством, что из двух морфолиновых производных (N-671 и N-645) первое, имеющее метильную группу в 4-м положении, оказалось более эффективным по торможению реакции на электрошок, чем второе. Оба эти соединения являются менее активными как противосудорожные средства, в сравнении с препаратом NA-86. При положении метильных групп в 6-м и 7-м положениях противоэлектрошоковое действие снижается. Например, относительная активность препаратов NA-86 и N-642 (метильная группа в 4-м положе-

нии) равна 1 : 2,11, в то время как у препаратов Na-86 и N-696 (метильные группы в 4-м и 7-м положениях) — 1 : 0,66 и у препаратов NA-86 и N-695 (метильные группы в 4, 6 и 7-м положениях) — 1 : 0,15.

Третий столбик таблицы показывает сравнительное влияние новых соединений на условные рефлексы по вышеописанной методике, а именно по вскакиванию крыс на край цилиндра.

Из полученных данных следует, что некоторые новые соединения являются значительно более эффективными транквилизаторами, чем препарат NA-86.

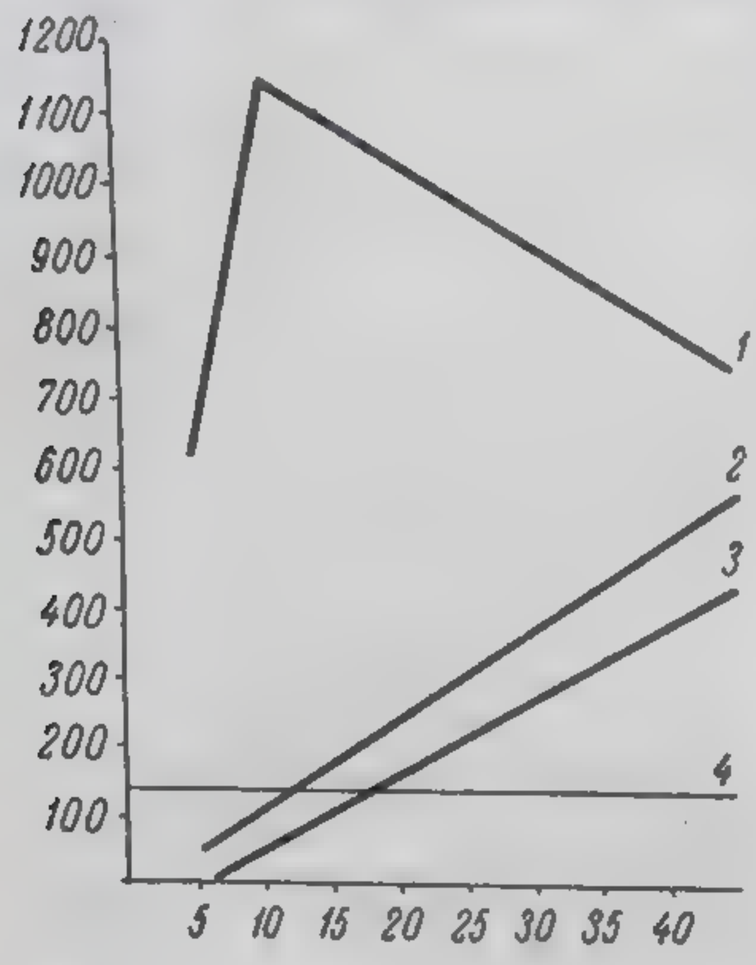


Рис. 2. Тормозящее действие соединения 702 и хлорпромазина на повышенную амфетамином (фенамином) локомоторную активность мышей.

1 — фенамин; *2* — 702 (5 *мг/кг*) + фенамин; 3 — 5 *мг/кг* хлорпромазина + + фенамин; *4* — контроль; по оси абсцисс — доза амфетамина (в *мг/кг*); по оси ординат — среднее число замыканий электрической цепи в течение часа.

Из изученных нами аминокетонов в этом отношении наиболее эффективными являются соединения N-702 с метильными группами в 6 и 7-м положениях и соединение N-664 с этильной группой в 7-м положении.

Мы определяли также сравнительную активность аминокетонов по их способности тормозить повышенную моторику, вызванную психостимулирующими средствами. Опыты ставились на мышах. Локомоторная активность измерялась при помощи нового, чрезвычайно чувствительного, прибора, сконструированного в нашей лаборатории и названного «мотиметр».

Регистрация моторики животных производится следующим образом: когда мышь переходит с одной металлической пластинки на другую (пластинки отделены одна от другой расстоянием в 3 *мм*), замыкается электрическая цепь. Число замыканий регистрируется. Ток, проходящий по животному, не превосходит 8 *мка*, что не оказывает существенного биологического воздействия на мышь. Моторная активность животного вызывается только током сильнее 15 *мка*.

Мотиметр позволяет одновременно измерять моторику 24 мышей, причем движения каждой мыши регистрируются отдельно. В таблице последний столбик показывает сравнительную активность новых аминокетонов в отношении торможения повышенной моторики, вызванной введением 5 *мг/кг* амфетамина. Измерение подвижности животных произведено с помощью нашего прибора — мотиметра.

Как следует из таблицы, соединения более активные, чем препарат NA-86 по торможению условных рефлексов, оказались более активными также и в отношении торможения повышенной моторики, вызванной психостимулирующими веществами. Соединение N-702 оказалось в данном случае наиболее эффективным, уступая лишь немного действию хлорпромазина. Это соединение тормозит также повышенную

моторику мышей, вызванную фенметразином, морфином и кокаином, хотя его противоамфетаминовое действие оказалось сильнее всего.

На рис. 2 первая кривая показывает стимулирующее действие амфетамина при измерении мотиметром. Наблюдается прямая зависимость эффекта от дозы. При больших дозах амфетамина кривая отклоняется. Вторая кривая показывает результаты воздействия таких же доз амфетамина при введении их вместе с 5 *мг/кг* препарата N-702. Третья кривая иллюстрирует действие такой же дозы хлорпромазина. Приведенные кривые ясно показывают, что оба соединения тормозят повышенную моторику, вызванную большими дозами амфетамина. Действие препарата N-702 очень мало отличается от действия хлорпромазина.

В заключение следует отметить, что новые соединения — аминокетоны — не обнаруживают параллелизма в потенцировании наркотиков и в транквилизирующем действии. Однако, как было ясно из представленных данных, имеется определенная зависимость между действием их как на торможение условных рефлексов, так и на торможение повышенной моторики.

Известно, что исходная молекула препарата NA-86 обладает адренолитическим действием. Недавно нам удалось показать, что этот препарат потенцирует гипотензивное действие резерпина. Однако мы не нашли параллелизма между адренолитическим и транквилизирующим действием.

Из наиболее эффективных транквилизирующих веществ этой серии соединение № 702 не обладает адренолитическим действием.

Подытоживая полученные нами данные, можно сказать, что среди новых соединений—аминокетонов имеются очень эффективные транквилизирующие средства, и нам представляется, что, кроме резерпина, резерпиноподобных веществ (бензохинолизинов) и фенотиазинов, некоторые аминокетоны могут называться «большими транквилизирующими веществами». Мы считаем, что активность этих соединений может быть повышена путем дальнейших модификаций исходной молекулы.

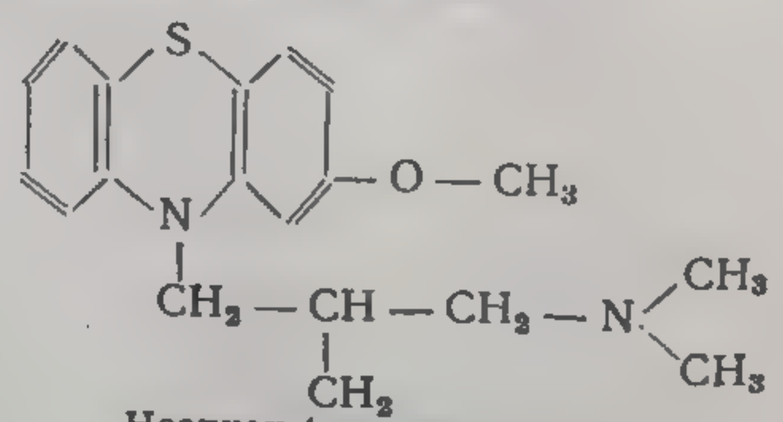
КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПОЛЬШЕ

П. Кубиковский

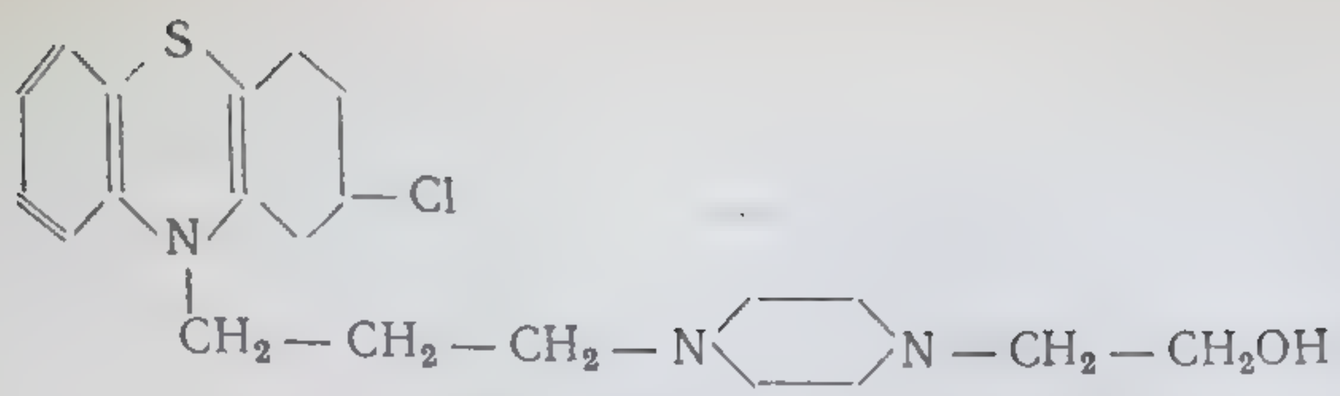
(Варшава)

Транквилизаторы являются веществами с очень своеобразным и недостаточно выясненным механизмом действия. Эта группа интенсивно пополняется новыми соединениями с различной химической структурой и неодинаковой фармакологической активностью. В связи с этим перед клиницистами стоит трудная задача выбора новых эффективных средств, превосходящих существующие не только по их терапевтическому действию, но и обладающих наименее выраженным побочным влиянием. Совершенно ясно, что окончательная оценка веществ транквилизирующего типа действия должна производиться психиатрами на основании многочисленных наблюдений, проведенных в нескольких клиниках. Чрезвычайно важно при исследовании фармакологической активности выявлять наличие возможного нежелательного действия, для чего необходимо изучать влияние испытуемых веществ на кровяное давление, температуру тела, костный мозг, функцию печени, почек и т. д.

В клиниках и психиатрических больницах Польши проводится исследование ряда недавно введенных в лечебную практику веществ из группы транквилизаторов. Из них положительную оценку получили два препарата: 1) нозинан (левомепромазин), 3-метокси-10-(2-метил-3-диметиламинопропил) и 2) перфеназин (трилафон), 3-хлор-10-[3-(-4-β-оксиэтил-пиперазил)-пропил]-фенотиазин.



Нозинан (левомепромазин)



Перфеназин (трилафон)

Действие нозинана было испытано на 121 психическом больном. Согласно отзывам клиницистов (проф. И. Бржезицкий, Богуславская и др.) он оказывал положительное действие при депрессивном состоянии (эндогенная депрессия). Хороший эффект получался при комбинации нозинана с другими лекарственными средствами, например перфеназином.

Применение нозинана у больных шизофренией, а именно при параноидальной, а также периодической и депрессивной формах давало хорошие результаты даже в тех случаях, когда другие методы лечения были безуспешны.

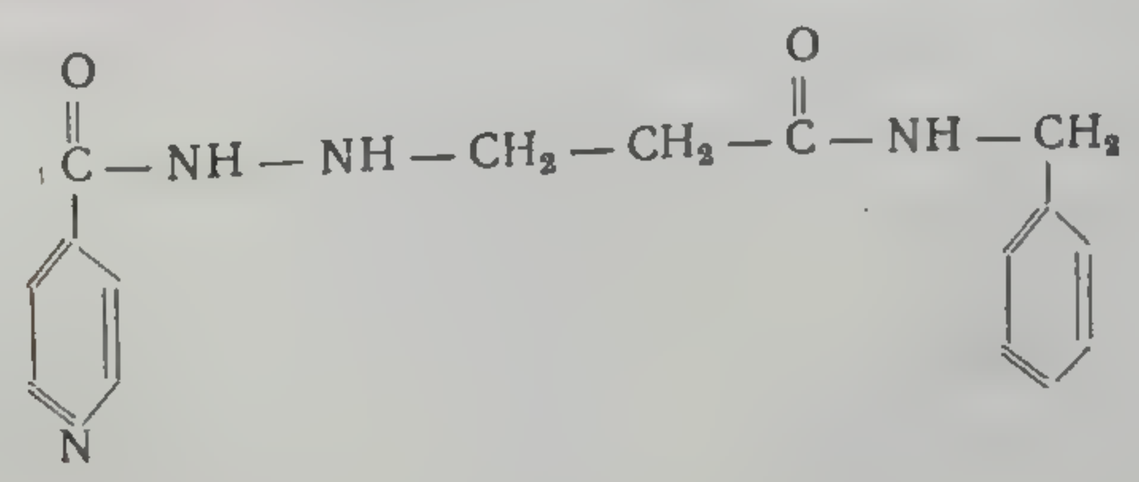
Согласно испытаниям Краковской психиатрической клиники это средство давало наилучшие результаты при маниакально-депрессивных психозах, психоневрозах, реактивных психозах и шизофрении, но было мало эффективно при органических психозах.

Все исследователи отмечают незначительное токсическое действие указанных препаратов. В единичных случаях наблюдалось в начальном периоде лечения (после приема суточной дозы 300 *мг*) проходящее ортостатическое снижение кровяного давления. Иногда наблюдалось повышение температуры тела, доходящее до 38°, незначительная отечность слизистой носа, а также аритмия.

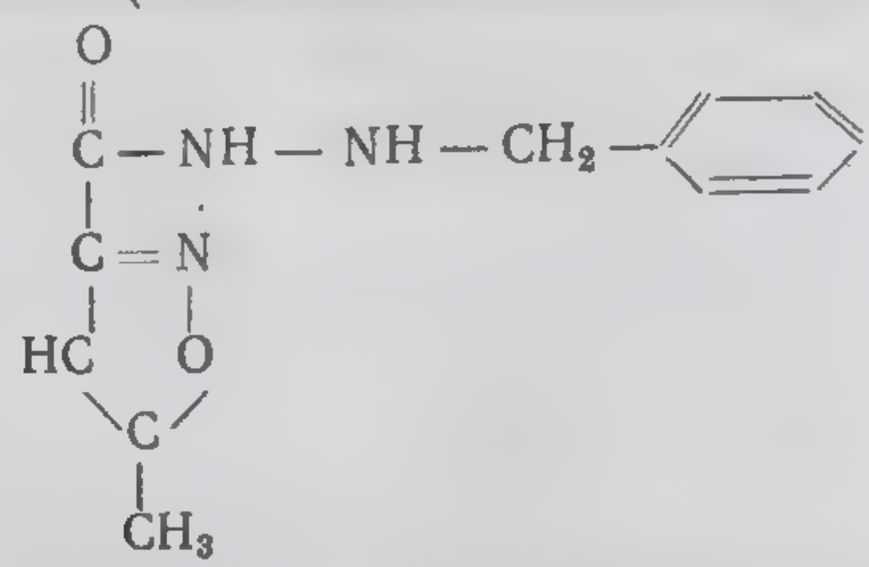
Результаты обследования другого препарата — перфеназина (трилафона) на 53 больных с психозами различных форм показали его благоприятное терапевтическое действие как на взрослых, так и на детей. Перфазин оказался более активным, чем хлорпромазин, он легче переносится больными, обладает менее выраженным побочным действием и не вызывает у больных депрессивного настроения, которое нередко наблюдается при применении хлорпромазина.

Из группы веществ с антидепрессивным типом действия (тимолептика) было обследовано несколько производных гидразина (марсилид, ипрониазид, ниамид, ниаламид, марплан).

Ниамид-1-бензил карбамил этил-2-изоникотиноил-гидразин:



Марплан-1-бензил-2-(5-метил-изоксазолил)-гидразин:



Из всех указанных выше соединений марсилид обладает наименьшей активностью (Бржезицкий, Генторский, Алатен). По отзывам клиницистов этот препарат при разных формах депрессии (8 случаев) давал лишь незначительное и кратковременное улучшение. Наряду с этим, марсилид обладает выраженным побочным действием, поэтому авторы (Бржезицкий, Генторский) не рекомендуют его применять в психиатрической практике. Алатен в одном случае наблюдал тяжелое поражение печени.

Из новых препаратов, обладающих сходным с марсилидом действием, внимание исследователей привлек марплан. По предварительным немногочисленным данным он обладает более выраженным тормозящим действием на активность моноаминооксидазы, чем марсилид. Кроме того, он является также и более активным антагонистом резерпина.

Опытами, проведенными в психиатрической клинике в Кракове, было установлено, что марплан, как и другие производные гидразида, стимулирует психическую деятельность. Более слабое действие этот препарат оказывал при витальной депрессии; при его применении отмечалось прекращение ангиноидных болей в области сердца. Отмечено также, что благоприятный эффект марплана был более отчетливым при введении его больным с психогенной депрессией по сравнению с другими видами депрессий (витальной, эндогенной, инволюционной).

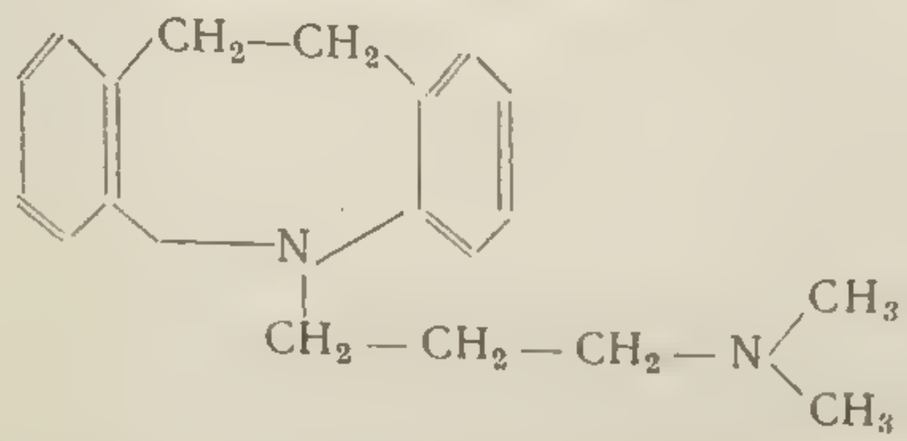
Применение марплана для лечения умственно отсталых пациентов (дебилов) давало более слабый эффект по сравнению с ниамидом.

Согласно высказываниям Бржезицкого марплан является ценным препаратом, тем более, что он не только не вызывает бессонницы, а в большинстве случаев способствовал наступлению сна.

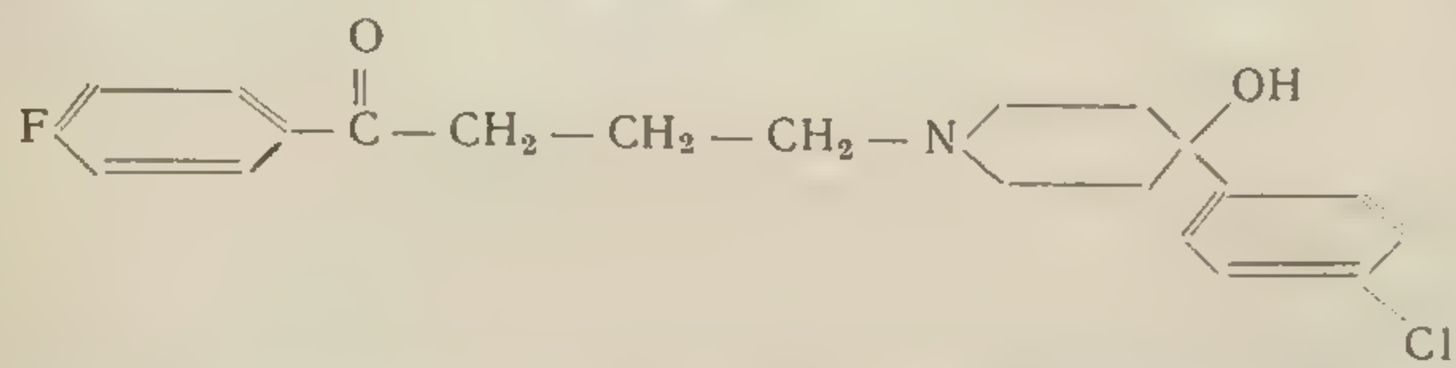
К этой группе можно причислить также производное *N*-(3-диметиламинопропил-2,2-амино-дибензил) — тофранил.

Действие этого средства было испытано на 86 больных с разными формами заболеваний. Наиболее благоприятные результаты получены при лечении больных с депрессионным неврозом, эндогенной депрессией и с депрессией при инволюционных психозах. Тофранил, наряду с основным действием, обладает и некоторым побочным эффектом. Он вызывает сухость во рту, чувство отяжеления и сонливости, особенно в начальном периоде лечения. Значительно реже отмечались ускорение пульса, незначительные изменения кровяного давления, появление

симптомов возбуждения экстрапирамидальной системы, чрезмерное потение и т. д. (Плугокенцкий). Положительным является то, что побочные эффекты являются временными и быстро исчезают при прекращении введения препарата. Согласно наблюдениям проф. Биликевича тофранил является ценным лечебным средством при эндогенной депрессии, обладающим своеобразным действием.



Большой интерес был вызван еще одним препаратом, известным под названием галоперидол, нерпакс:



Он обладает успокаивающим психотропным действием, особенно при двигательных возбуждениях различного происхождения. В ряде случаев он сам вызывает паркинсоноидальные явления, чаще всего у больных в возрасте от 10 до 30 лет. Поскольку в настоящее время препарат недостаточно обследован клиницистами, трудно сделать окончательный вывод о его практической ценности. Однако, по отзывам врачей психиатрической больницы в г. Люблине, галоперидол занимает важное положение среди седативных препаратов, которые могут быть применены.

ВЛИЯНИЕ МЕРИДИЛА И НЕКОТОРЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СОБАК

П. С. Купалов и *А. Т. Селиванова*

Физиологический отдел им. И. П. Павлова ИЭМ АМН СССР

Мы испытываем большое удовлетворение, имея приятную возможность посвятить настоящее скромное сообщение проф. С. В. Аничкову, обогатившему фармакологию выдающимися исследованиями по механизму действия различных веществ и, в частности, холинолитических.

По предложению С. В. Аничкова препараты, обладающие преимущественным действием на холинореактивные структуры центральной нервной системы, были выделены в особую группу центральных холинолитиков. Оказалось, что эти препараты угнетали условнорефлекторную деятельность животных (С. С. Крылов, 1956; Р. Ю. Ильюченок, 1957; Е. К. Рожкова, 1957; Н. В. Саватеев, 1957; П. П. Денисенко, 1961, 1962; А. Т. Селиванова, 1958, 1961, и др.) и нарушали психическую деятельность человека.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния на высшую нервную деятельность собак нового стимулятора нервной системы — меридила и некоторых холинолитиков при их раздельном и совместном применении.

Меридил в химическом отношении представляет собой хлористоводородную соль метилового эфира фенилпиперидил-2-уксусной кислоты (аналогичен зарубежному риталину). Он оказывает стимулирующее действие, особенно четко проявляющееся при утомлении или истощении центральной нервной системы, способствуя более точному выполнению умственной работы. Меридил применяется в качестве психотонического средства при состояниях слабости, утомления, при психических депрессиях (Вондрачек и Мартонова — Vondraček, Martonova, 1959; Кольянт и соавторы — Coullant, Mendigutia Rafoel, Egea Francisco Carlos, 1959; Николетти — Nicoletti, 1959; Холлидей — Halliday, 1961, и др).

Из холинолитических веществ изучалось действие трех препаратов диазила (амизила), дифацила (спазмолитина) и атропина.

Исследования проводились на 4 собаках, у которых по классической слюнной методике были образованы положительные условные рефлексы на бульканье, метроном (120 ударов в минуту) и свет. На метроном с частотой ударов 60 в минуту была выработана дифференцировка. Пищевым подкреплением служил мясосухарный порошок в разведении водой 2:1. Вещества вводились подкожно за 30—45 *мин* до опыта.

Меридил в дозах 0,25—0,5 *мг/кг* оказывал избирательное действие на условное слюноотделение, которое возрастало на 50—70% по сравнению со средними исходными величинами, главным образом за счет увеличения секреции на слабые раздражители. Суммарная величина безусловной секреции не изменялась, однако отмечались изменения в скорости слюноотделения: если до введения препарата максимум секреции наблюдался на 20—30 *сек* от начала еды, то после инъекции меридила — в первые 5—15 *сек*. Дифференцировка не нарушалась и даже усиливалась в случае, если она не была нулевой, что видно из рис. 1.

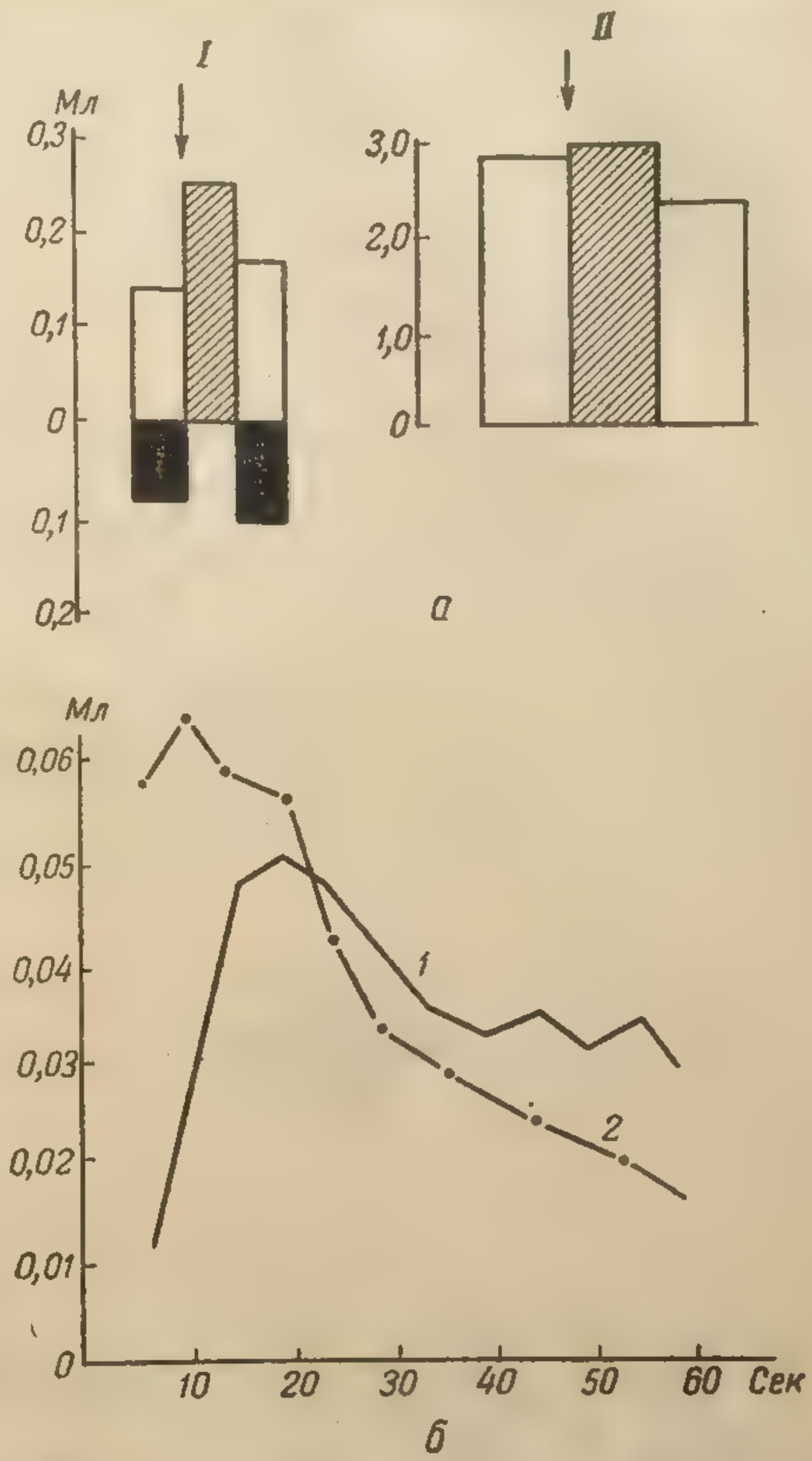


Рис. 1. Средние величины секреции у собаки Джим в опыте № 72 до и после введения меридила в дозе 0,5 *мг/кг*.

а — влияние меридила на секрецию условную (0,5 *мг/кг*) — *I* и безусловную — *II*; незаштрихованные столбики — средняя величина секреции за опыт до и после введения меридила; заштрихованные столбики — средняя величина секреции в день введения препарата; черные столбики — величина секреции на дифференцировочный раздражитель; *б* — средняя скорость безусловной секреции за 1 *сек* до введения (*1*) и после введения (*2*) меридила.

Следовательно, при введении меридила в изучаемых дозах наблюдалось повышение возбудимости коры головного мозга и коркового представительства безусловного рефлекса, что выражалось значительным увеличением условного и безусловного слюноотделения в первые 30 *сек* от начала еды. Усиление возбудимости, по всей вероятности, происходило по механизму индукции, так как предел работоспособности корковых кле-

ток возрастал незначительно. В то же время усиливалось дифференцировочное торможение.

При введении диазила в дозах 0,0005—0,005 *мг/кг* ни условная, ни безусловная секреции в день введения не изменялись. Отмечалось только ослабление дифференцировочного торможения. В последующие два дня наблюдалось увеличение условного слюноотделения.

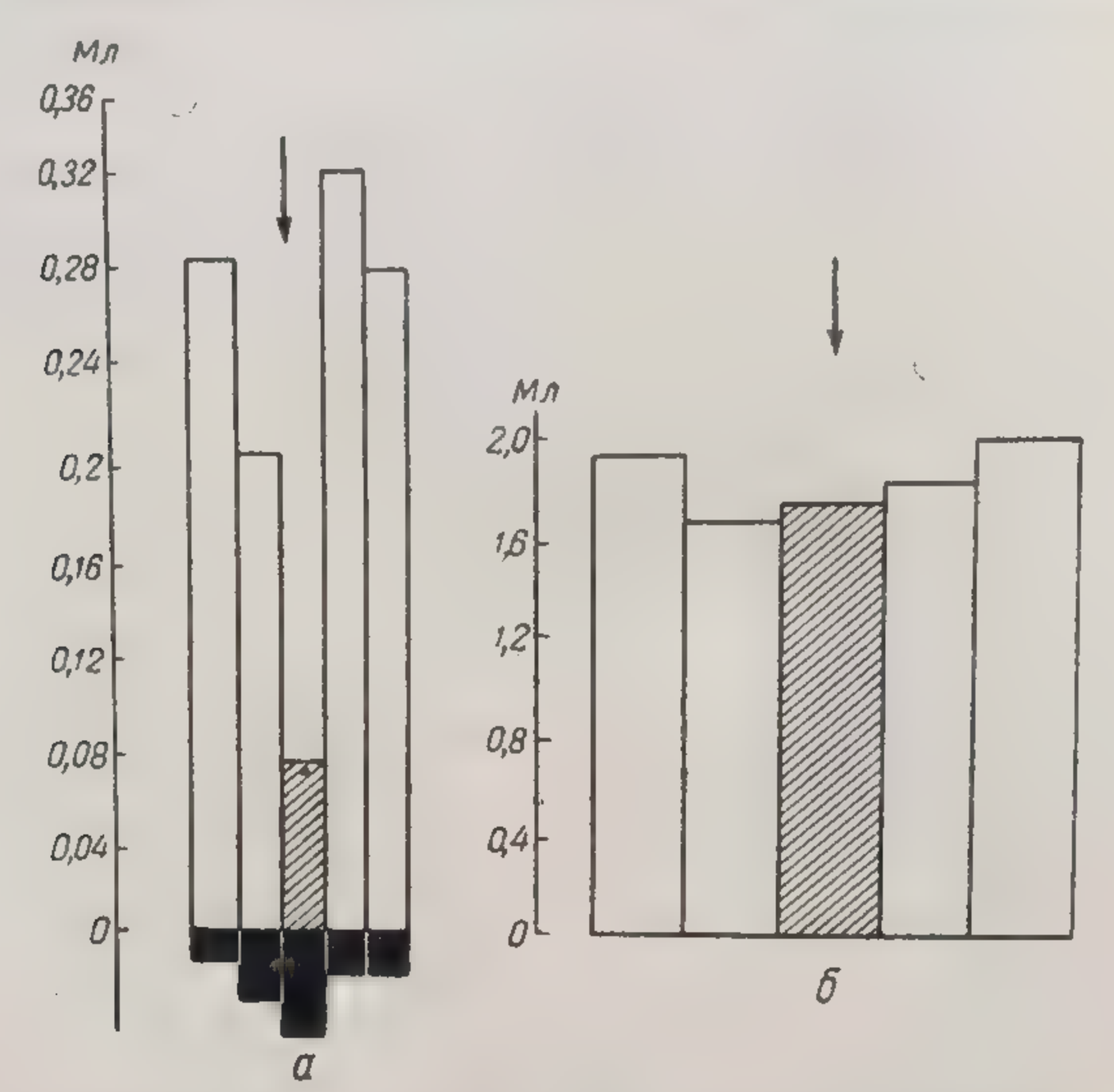


Рис. 2. Средние величины условной (*а*) и безусловной (*б*) секреции у собаки Малыш в опыте № 229 до и после введения диазила в дозе 0,01 *мг/кг*.

Незаштрихованные столбики — средняя величина секреции за опыт до и после введения меридила; заштрихованные столбики — средняя величина секреции в день введения препарата; черные столбики — величина секреции на дифференцировочный раздражитель.

При увеличении дозы (0,01 *мг/кг*) условное слюноотделение снижалось на 45—70%, в то время как безусловное — не изменялось. И только при дальнейшем увеличении количества вводимого вещества (0,05—0,1 *мг/кг*) отмечалось снижение безусловного слюноотделения, уравнительная фаза, а в дальнейшем и полное исчезновение ответных условных реакций. На следующий день отмечалось увеличение условного слюноотделения (рис. 2).

Дифацил оказывал влияние на условнорефлекторную деятельность собак в более высоких дозах по сравнению с диазилом. При введении дифацила в дозах 0,1—0,2 — 0,5 *мг/кг* изменений со стороны условных рефлексов не наблюдалось, имелась тенденция к повышению безуслов-

ного слюноотделения. При введении препарата в дозах 0,75—1,0 *мг/кг* угнеталось сначала безусловное слюноотделение, а при более высоких дозах (2,0—5,0 *мг/кг*) — и условное и безусловное слюноотделение (см. протокол опыта от 25 мая 1961 г. на собаке Джим).

Атропин даже в малых дозах (0,001—0,005 *мг/кг*) одновременно вызывал уменьшение как условного, так и безусловного слюноотделения, что указывает на периферическое действие препарата (на иннервацию слюнной железы). При введении атропина в дозе 0,05 *мг/кг* отмечалось полное угнетение условной секреции с отказом животных от еды мясосухарного порошка. Снижение секреции, вызываемое атропином, не устранялось меридилом (0,5 *мг/кг*), а в некоторых случаях после введения смеси наблюдалось более длительное снижение секреции (2—3 дня), чем после инъекции каждого ингредиента в отдельности (1 день).

При совместном (в одном шприце) введении меридила (0,5 *мг/кг*) и диазила (0,01 или 0,05 *мг/кг*) высшая нервная деятельность не нарушалась, в то время как каждый препарат, инъецированный отдельно в такой же дозе, вызывал нарушения, следовательно, между указанными препаратами в действии на кору головного мозга существуют антагонистические отношения (см. протокол опыта от 10 ноября, стр. 119). Нарушения, вызываемые дифацилом в дозах 0,75—1,5 *мг/кг*, не устранялись меридином (0,5 *мг/кг*), отмечалось снижение безусловного слюноотделения, условные рефлексы не увеличивались, дифференцировка оставалась расторможенной.

Таким образом, применяя слюнную павловскую методику условных рефлексов, можно выявить среди холинолитиков препараты, обладающие преимущественно центральным или периферическим действием. К центральным холинолитикам относится диазил, который в минимальных дозах влиял на условные рефлексы, на корковое представительство безусловного рефлекса, нарушал дифференцировку и не угнетал безусловное слюноотделение.

К препаратам центрального действия может быть отнесен и дифацил, который по характеру действия отличается от диазила. Он оказывает в первую очередь действие на подкорковые образования (угнетается безусловное слюноотделение в дозах, еще не влияющих на иннервацию слюнной железы и условное слюноотделение).

Подобные данные были получены в лаборатории С. В. Аничкова С. С. Крыловым. Это дало ему основание высказать предположение, что угнетающее действие дифацила на слюнной безусловный рефлекс зависит от влияния на подкорковые центры, так как, по данным Т. Н. Томилиной, дифацил в этих же дозах не влиял на иннервацию слюнной железы. Позднее это предположение было подтверждено опытами с непосредственным введением дифацила в подкорковые образования через вживленные в мозг канюли животным с выработанными условными рефлексами (А. Т. Селиванова и Н. Н. Лазуко, 1961). Эти рассуждения подтверждаются и опытами с меридилом, который устранял нарушения высшей нервной деятельности, вызываемые диазилом. Дифацил в малых дозах оказывает преимущественное действие на подкорковые об-

Протокол опыта от 25 мая 1961 г. на собаке Джим

Условный раздражитель	Период запаздывания слюнного рефлекса, *сек*	Величина условного рефлекса в делениях шкалы, за 20 *сек*	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы (1 дел. = 0,1 *мл*) за		
			первые 30 *сек*	вторые 30 *сек*	1 *мин*
Метроном (М-120)	4	8	139	85	224
Бульканье	3	31	155	94	249
Свет	4	15	141	102	243
М-60 (диф.)	5	9	—	—	—
М-120	2	19	129	72	201
Бульканье	2	30	151	92	243
Средние величины:		21			234
Через 30 *мин* после введения 1 *мг/кг* дифацила					
М-120	4	15	75	38	113
Бульканье	3	24	62	38	100
Свет	2	22	83	24	107
М-60	6	3	—	—	—
М-120	3	15	102	93	195
Бульканье	2	26	130	116	248
Средние величины:		20			152
Через 24 *ч* после введения препарата					
М-120	10	12	138	97	235
Бульканье	3	43	141	97	238
Свет	3	34	139	58	197
М-60	3	12	—	—	—
М-120	3	35	131	90	221
Бульканье	3	41	120	90	210
Средние величины:		33			220

разования, поэтому, вероятно, его действие не устраняется корковым стимулятором—меридилом. На основании проведенных исследований можно сделать следующее заключение:

1. Стимулятор центральной нервной системы — меридил усиливает раздражительный процесс, улучшает дифференцирование, повышает тонус коры головного мозга.

2. Центральный холинолитик преимущественно «коркового» действия — диазил вызывает ослабление раздражительного и тормозного процесса, избирательно влияя на условную секрецию.

Протокол опыта от 10 ноября 1961 на собаке Пискля

Условный раздражитель	Период запаздывания слюнного рефлекса, *сек*	Величина условного рефлекса в делениях шкалы, за 20 *сек*	Величина безусловного слюнного рефлекса в делениях шкалы (1 деление = 0,1 *мл*) за		
			первые 30 *сек*	вторые 30 *сек*	1 *мин*
М-120	1	9	140	50	190
Бульканье	1	83	182	43	225
Свет	2	23	163	34	197
М-60 (диф.)	2	15	—	—	—
М-120	1	74	162	20	182
Бульканье	1	78	159	30	189
Средние величины:		53			196
Через 30 *мин* после введения 0,5 *мг/кг* меридила и 0,05 *мг/кг* диазила					
М-120	6	12	163	62	225
Бульканье	1	63	120	30	150
Свет	1	56	172	47	219
М-60	4	10	—	—	—
М-120	4	53	162	63	225
Бульканье	3	55	165	32	197
Средние величины:		48			203
Через 24 *ч* после введения препаратов					
М-120	2	43	154	44	198
Бульканье	2	66	135	45	180
Свет	2	58	163	61	224
М-60	3	16	—	—	—
М-120	4	34	156	45	201
Бульканье	3	57	141	41	182
Средние величины:		51			197

3. Центральный «подкорковый» холинолитик—дифацил избирательно влияет на безусловное слюноотделение, не нарушая условных двигательных и секреторных реакций.

4. Во влиянии на высшую нервную деятельность между веществами, действующими на кору головного мозга (меридил и диазил), установлены антагонистические отношения. В случае совместного применения меридила и дифацила или атропина антагонизма не наблюдалось.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков С. В. Фармакол. и токсикол., 1960, 23, 3, 194—200.
Аничков С. В. Тр. Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, 1958, 37, 5—14.
Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол. 1960, 23, 3, 206—215.
Денисенко П. П. Журн. высш. нервн. деят., 1961, 4, 730.
Ильюченок Р. Ю. Журн. высш. нервн. деят., 1957, 2, 252—254.
Крылов С. С. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 3, 21.
Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 1956, т. 41, 575.
Купалов П. С. Журн. высш. нервн. деят., 1951, 6, 822.
Купалов П. С. Журн. высш. нервн. деят, 1955, 4, 463—473.
Лукомская Н. Я. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 73—79.
Рожкова Е. К. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 34—40.
Саватеев Н. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 54—65.
Селиванова А. Т. В сб.: 18-е совещание по проблемам высшей нервной деятельности. Л., 1958, 1, 131—133.
Селиванова А. Т. и Лазуко Н. Н. Материалы 9-й Всесоюзной конференции фармакологов. Свердловск, 1961, 233—234.
Томилина Т. Н. Фармакология дифенилуксусного эфира диэтиламиноэтанола. Автореф. дисс., ЛСГМИ, 1951.
Coullant, Mendigutia R., Egea F. C. Med. Klin., 1959, 32, 2, 129—134.
Halliday A. M. Brit. med. J., 1961, 1, 1652—1655.
Nicoletti F. Acta Neurol., 1959, 14, 1, 26—43.
Vondracek V., Martonova F. Ceskosl. psychiatr., 1959, 55, 2, 65—73.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

(краткий обзор работ, выполненных под руководством проф. С. В. Аничкова)

А. Н. Поскаленко

Из кафедры фармакологии ЛСГМИ (зав. кафедрой — действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков)

В течение ряда лет одним из ведущих направлений в работах коллектива, возглавляемого действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничковым, является изучение влияния на эндокринные железы веществ, изменяющих нервно-гуморальную регуляцию.

Всестороннему изучению подвергались надпочечники. Т. А. Мельникова (1947) исследовала функциональную активность надпочечников в условиях аноксии, вызванной перфузией надпочечников растворами цианидов, и пришла к выводу, что система цитохром-цитохромоксидазы не имеет решающего значения для секреции мозгового слоя надпочечника. Это позволило автору выдвинуть предположение об отсутствии связи секреции мозгового слоя надпочечников с биохимическими системами типа цитохром-цитохромоксидазы.

При торможении углеводного обмена фторидом или мышьяковистым ангидридом также не отмечалось заметного изменения секреции адреналиноподобных веществ из ткани надпочечника, возбужденного ацетилхолином (Б. Г. Виникова, 1949).

Очень интересные данные представлены в работе С. В. Аничкова и А. А. Петропавловской (1949). С помощью микрохимического метода оказалось возможным установить зависимость секреторной реакции надпочечника от состояния азотистого обмена. В результате этой работы С. В. Аничков высказал предположение, что при возбуждении Н-холинореактивных систем надпочечника азотистый обмен повышается. В дальнейшем А. В. Емельянова (1951) подтвердила вышеописанные данные, экспериментально доказав, что при возбуждении надпочечников в кровь выделяются азотистые вещества. Она установила, что по-

вышается выделение не только адреналина, но и других адреналиноподобных веществ.

Познание биохимических процессов дает ключ к объяснению своеобразной функции надпочечника, называемого видоизмененным ганглием, но способного продуцировать ряд адреномиметических аминов.

Основываясь на учении И. П. Павлова о том, что эндокринные железы являются лишь одним из звеньев нервно-гуморальной регуляции, коллективом, возглавляемым проф. С. В. Аничковым, были предприняты исследования, направленные на вскрытие механизмов нервной регуляции желез внутренней секреции. Исходя из теоретических и практических данных о влиянии эндокринных желез на обменные процессы в организме, С. В. Аничков поставил задачу выяснить функциональное состояние желез внутренней секреции в результате рефлексов с синокаротидной зоны, химиорецепторы которой, как было показано М. Л. Беленьким, сигнализируют о нарушении энергетического баланса (М. Л. Беленький, 1952).

Были предприняты исследования рефлекторной регуляции надпочечников, гипофиза, щитовидной и поджелудочной желез.

А. А. Петропавловская (1953) выяснила, что при возбуждении каротидного клубочка цианидами наблюдается рефлекторное возбуждение надпочечников, принимающих важное участие в регуляции углеводного обмена. При этом из ткани надпочечников выделяется не только адреналин, но и норадреналин (А. Н. Поскаленко, 1955). Однако при возбуждении барорецепторов синокаротидной зоны выделяется относительно больше норадреналина, чем при возбуждении химиорецепторов (Е. И. Малыгина, 1961). Возможно, что возбуждение каротидных химиорецепторов, сопровождающееся относительно большим выделением адреналина, особенно важно для восстановления нарушенного энергетического баланса.

Возбуждение каротидных химиорецепторов ведет к мобилизации инсулина и тиреотропного гормона гипофиза (Т. Н. Томилина, 1959, 1961).

На протяжении многих лет А. А. Белоус всесторонне изучала функцию нейрогипофиза — важной эндокринной железы нейрогенного происхождения. Проведенные опыты показали, что нейрогипофиз обладает высокой чувствительностью к ацетилхолину и никотину (С. В. Аничков и А. А. Белоус, 1947, А. А. Белоус, 1948). На этом основании было сделано заключение о наличии в задней доле гипофиза Н-холинореактивных систем и доказано сходство в иннервации двух нейрогенных желез — мозгового слоя надпочечника и нейрогипофиза.

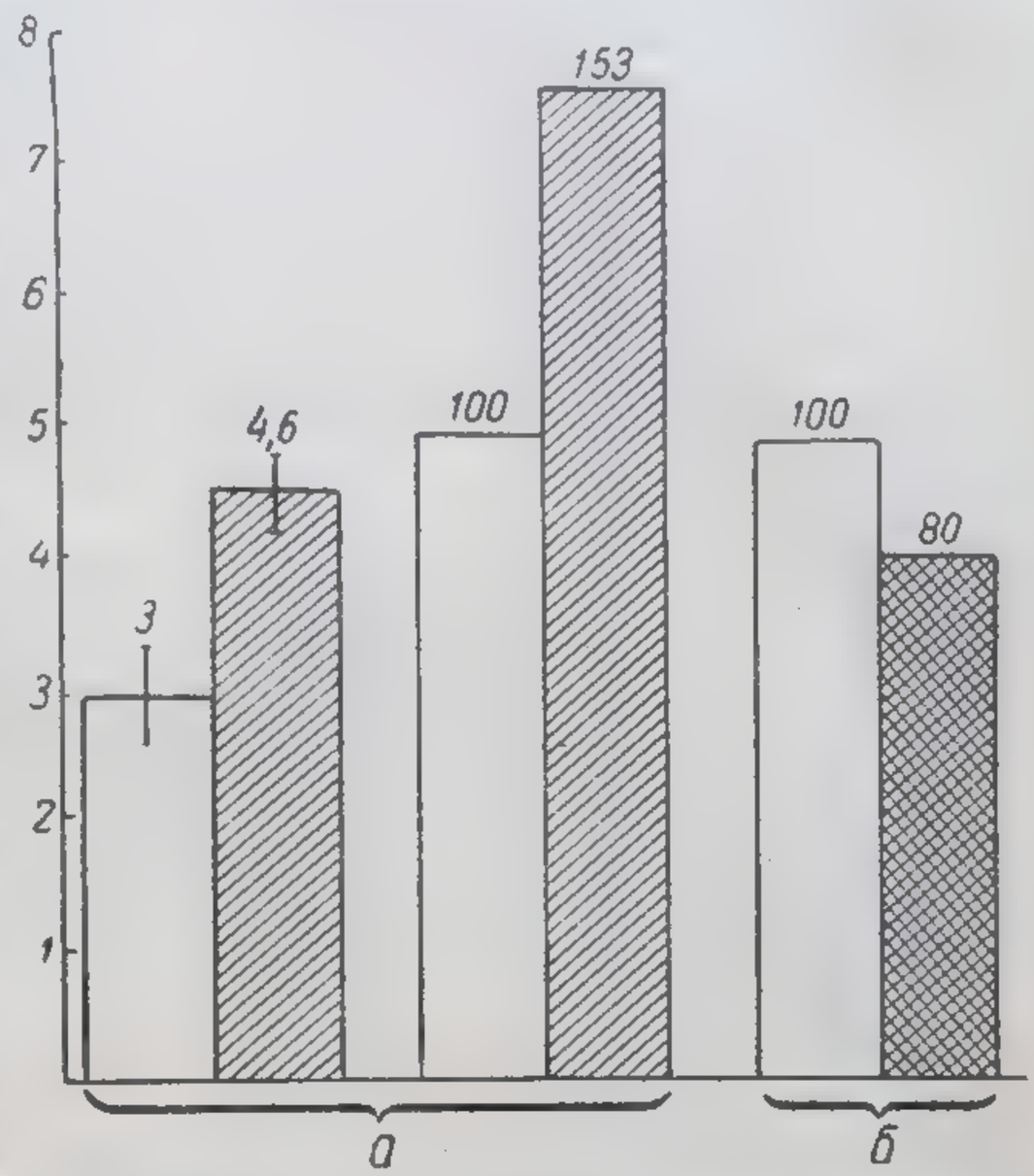
Кроме того, А. А. Белоус (1953) доказала возможность рефлекторного возбуждения нейрогипофиза при воздействии цианидами на каротидные химиорецепторы.

Успехи в области синтеза лекарственных средств, влияющих на холинергическую медиацию, ставили перед коллективом задачи, связанные с изучением влияния холинергических веществ на гормональную секрецию.

По данным Е. И. Малыгиной (1960, 1961), центральный холинолитик дифацил увеличивает морфинную гипергликемию и таким образом может способствовать секреции мозгового слоя надпочечников.

М. А. Игнатьева, изучая влияние холинолитиков на диурез, пришла к заключению, что гексоний, пентафен, дифацил проявляют антидиуретическое действие за счет влияния на нейрогипофиз.

В результате опытов, поставленных А. Н. Поскаленко (1957, 1958, 1960, 1961), было выяснено, что возбуждение центральных М-холинореактивных систем (ареколином) и блокирование Н-холинореактивных систем (дифацилом, тифеном, апрофеном, дипрофеном) сопровождается повышением адренокортикотропной функции гипофиза и, следовательно, увеличением активности коры надпочечников. Напротив, возбуждение центральных Н-холинореактивных систем очень малыми дозами никотина (0,013—0,025 *мг/кг*) в условиях денервации синокаротидной зоны сопровождалось тенденцией к понижению выхода в кровь 17-оксикортикостероидов. Понижение гормональной активности гипофизарно-адреналовой системы было получено также при введении антихолинэстеразных веществ. Физостигмин и прозерин иногда вызывали эозинофилию, свидетельствующую о понижении функциональной активности коры надпочечников.



Изменение уровня 17-оксикортикостероидов в крови собак при введении никотина в изолированный и денервированный каротидный синус.

а — изолированный синус; *б* — денервированный синус; незаштрихованные столбики — контроль; столбики, заштрихованные один раз — через 35—40 *мин* после введения 0,005—0,05 *мг/кг* никотина в изолированный синус; столбик, заштрихованный дважды,— через 35—40 *мин* после введения 0,005—0,013 *мг/кг* никотина в денервированный каротидный синус.

Данные А. Н. Поскаленко дают основание выдвинуть предположение, что возбуждение некоторых центральных Н-холинореактивных синапсов может способствовать понижению функции гипофизарно-адреналовой системы.

Повышение функции коры надпочечников можно вызвать рефлекторно, возбуждая каротидные химиорецепторы цианидами (А. Н. Поскаленко, 1958).

Возможность рефлекторного возбуждения коры надпочечников с синокаротидной зоны была в дальнейшем подтверждена опытами В. Е. Рыженкова (1959). Так же, как и в опытах предыдущего иссле-

дователя, было отмечено отсутствие рефлекторного возбуждения коры надпочечников с каротидных химиорецепторов после гипофизэктомии.

Анализируя полученные результаты, можно утверждать, что рефлекторное повышение активности коры надпочечников при возбуждении биохимических систем каротидного клубочка имеет компенсаторное значение, способствующее восстановлению энергетических ресурсов тканей.

Этот рефлекс осуществляется не только на интактных, но и на децеребрированных животных с сохраненным гипофизом и гипоталамусом. Вероятно, центральное звено рефлекса находится в межуточном мозгу. Однако более отчетливо проявляется рефлекторное возбуждение коры надпочечников с сохраненными большими полушариями головного мозга.

Следовательно, высшие отделы центральной нервной системы контролируют рефлекторную регуляцию эндокринных желез. Об этом свидетельствуют экспериментальные данные А. А. Белоус (1952), выработавшей у животных условнорефлекторные связи с каротидных химиорецепторов на нейрогипофиз.

Работы Н. П. Гончарова (1960, 1961), В. Е. Рыженкова (1959, 1961), Г. П. Смирнова (1957), выполненные под руководством проф. С. В. Аничкова, также способствовали выяснению регуляции эндокринных желез в норме и патологии.

Изучение механизма секреторной активности эндокринных желез дает возможность изменять состояние железы при патологии, избирая специфически действующий фармакологический агент из огромного арсенала лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 1950, 36, 1, 64.

Аничков С. В. и Белоус А. А. Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 6.

Аничков С. В. и Петропавловская А. А. Фармакол. и токсикол., 1949, 12, 5, 13.

Anitschkov S. V. u. Poskalenko A. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 1959, 236, 1.

Anichkov S. V., Malyghina E. I., Poskalenko A. N. a. Ryzhenkov V. E. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, CXXIX, fascic I—II.

Беленький М. Л. Фармакологический анализ значения и механизма химической чувствительности каротидного клубочка. Автореф. дисс., Л., 1952.

Белоус А. А. Фармакол. и токсикол., 1948, 11, 3.

Белоус А. А. Бюлл. экспер. биол., 1949, 27, 3.

Белоус А. А. Фармакологический анализ рефлекторной регуляции нейрогипофиза. Автореф. дисс., Л., 1952.

Белоус А. А. В сб.: Фармакология новых лекарственных средств, Л., 1953, 122.

Виникова Б. Г. О влиянии некоторых ферментных ядов на возбудимость мозгового слоя надпочечника. Дисс., Л., 1949

Гончаров Н. П. Тез. докл. VIII Всесоюзной конференции фармакологов. Тбилиси, 1960, 34.

Гончаров Н. П. Бюлл. экспер. биол., 1961, 11.

Гончаров Н. П. Тез. докл. на XXI отчетной конф. аспирантов и ординаторов ЛСГМИ, Л., 1961, 7.

Гончаров Н. П. Материалы IX Всесоюзной конференции фармакологов, Свердловск, 1961, 63.

Емельянова А. В. Секреция мозгового слоя надпочечника при его возбуждении. Автореф. дисс. Л., 1951.

Игнатьева М. А. Пробл. эндокринол., 1961, 5.
Малыгина Е. И. Тез. докл. отчетной годичной конференции ЛСГМИ, посвящ. 90-летию со дня рожд. В. И. Ленина, 1960, 62.
Малыгина Е. И. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 1961, 149.
Малыгина Е. И. Пробл. эндокринол., 1961, 2.
Мельникова Т. А. Сравнительное действие цианидов на рецепторы каротидного синуса, симпатический ганглий и мозговой слой надпочечника. Дисс., Л., 1947.
Петропавловская А. А. В кн.: Фармакология новых лекарственных средств, Л., 1953, 138.
Поскаленко А. Н. Пробл. эндокринол., 1955, 5.
Поскаленко А. Н. Тезисы докл. научной конф., посвящ. теоретическому обоснованию клинического применения ганглиоблокирующих и курареподобных средств. Л., 1957, 35.
Поскаленко А. Н. Пробл. эндокринол., 1958, 1, 46.
Поскаленко А. Н. Пробл. эндокринол., 1960, 4, 14.
Поскаленко А. Н. Бюлл. экспер. биол., 1961, 3.
Рыженков В. Е. Рефлексы с каротидных химиорецепторов на функцию коры надпочечников. Автореф. дисс., Л., 1959.
Рыженков В. Е. Материалы IX Всесоюзной конф. фармакологов, Свердловск, 1961, 223.
Смирнов Г. П. Влияние некоторых фармакологических веществ, прерывающих рефлекторную дугу в различных ее звеньях, на тканевой обмен щитовидной железы. Автореф. дисс., Л., 1957.
Томилина Т. Н. Тез. докл. на IX съезде Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, Минск, 1959, II, 224.
Томилина Т. Н. Материалы IX Всесоюзной конф. фармакологов. Свердловск, 1961.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОРИДАЛИСА Б-ТЕТРАГИДРОПАЛЬМАТИНА

Сюй Бин и Цзинь Го-чжан [1]

Институт лекарственных веществ Академии наук Китайской Народной Республики (Шанхай)

Коридалис (Corydalis ambigua, Chem. et Sch.) в китайской народной медицине считается одним из анальгетиков. В 1928—1936 гг. Чжоу Чэн-гу (Ghou) проводил исследование химического состава этого растения и выделил из него 13 алкалоидов, которые были названы коридалисами А, Б, В, Г... Среди них химическое строение коридалиса Б было изучено Хуан Минлоном (Huang, 1936) и установлено, что он является тетрагидропальматином (см. рис. 3). Однако фармакологи того времени, не обнаружив главного фармакологического свойства этого средства, предполагали, что оно сходно с бульбокапнином (Wanga, Lu, 1933; Chen a. Andersen, 1937). Поэтому ему долго не придавали практического значения.

В 1955—1956 гг. мы начали заниматься фармакологией алкалоидов, выделенных из коридалиса, и установили, что коридалис А, Б и Л обладают анальгезирующим действием (Kin a. Hsu, 1957). После изучения их токсичности и привыкания к ним мы убедились, что коридалис Б является наиболее перспективным средством. Далее, коридалис Б был испытан в клиниках. Полученные данные показали, что он существенно влияет при хронических болях и обладает низкой токсичностью.

В процессе систематического изучения влияния этого вещества на центральную нервную систему нами было доказано, что коридалис Б обладает седативно-транквилизирующим действием. Клинические данные также подтверждают, что он оказывает определенное гипнотическое действие. Благодаря теоретическому и практическому значениям коридалиса Б мы подробно исследовали механизм его действия, процесс

[1] В данной статье частичное участие принимали Тан Си-цань, Цзоу Ган и др., за что авторы работы выражают им свою благодарность.

превращения в организме, связь между химическим строением и терапевтическим эффектом его производных и другие вопросы. В данной работе будут кратко представлены основные результаты по фармакологическому изучению этого средства.

Токсичность (Kin, Chen, Wang a. Hsu, 1958; Kin, Tang, Hsu a. Lsi, 1960) LD_{50} коридалиса Б для мышей при внутривенном введении составляет 158 *мг/кг* и при внутрибрюшинном введении — 754 *мг/кг*. При подкожном введении только в очень больших дозах (1,5—2 *г/кг*) он мог вызвать смерть мышей.

Опытами на кроликах и кошках было доказано, что коридалис Б в терапевтических дозах (20—40 *мг/кг*) не оказывает существенного влияния на кровяное давление, дыхание и сократительную деятельность гладкой мускулатуры кишечника и матки. При еще больших дозах наблюдаются падение кровяного давления и угнетение дыхания.

Острые опыты, проведенные на 4 обезьянах, показывают, что после приема внутрь коридалиса Б в дозах 85—110 *мг/кг* не было заметного изменения в отношении дыхания, сердечного ритма, ЭКГ и других показателей. При этом отмечалось выраженное седативное действие. Подострая токсичность исследовалась на 2 обезьянах. Коридалис Б применялся в дозе 85 *мг/кг*, раз в день, в течение 14 дней. В первые 1—3 дня отмечался седативный эффект. Затем были отмечены рвота, повышение тонуса скелетной мускулатуры, дрожание конечностей, цилиндры в моче и замедление сердечного ритма. Эти побочные эффекты дальше не увеличивались и постепенно исчезли в течение 14 дней после прекращения введения вещества. Патологоанатомическое исследование у одной обезьяны показало, что, кроме незначительного облачного разбухания в тканях сердца и почек, других изменений не было обнаружено.

Анальгезирующее действие и привыкание (Kin a. Hsu, Hau a. Kin) методом термического раздражения на 5 кроликах после внутривенного введения коридалиса Б в дозе 20 *мг/кг* наблюдалось выраженное болеутоляющее действие, которое продолжалось в течение 40 *мин*. Опыты, проведенные на 16 крысах, показали, что коридалис Б в дозе 50 *мг/кг*, при подкожном введении оказывал анальгезирующий эффект в продолжение $1^1/_2$—2 *ч*. При дозах 60—70 *мг/кг* анальгезия наступала после кратковременного возбуждения животных. Морфин оказывал подобное действие в дозе 5 *мг/кг* для кроликов и в дозе 3 *мг/кг* для крыс.

Методом определения суммационной способности на 7 кроликах было установлено, что после введения этого соединения в дозе 15 *мг/кг* обезболивающее действие продолжалось 1—2 *ч*. Морфин оказывал сходный эффект в дозе 1,5 *мг/кг*.

На крысах с помощью термической установки было изучено привыкание и перекрестное привыкание к болеутоляющему действию коридалиса Б и морфина. Использованные дозы брались такими, чтобы они оказывали анальгезирующее действие приблизительно одинаковое время, составлявшее для коридалиса Б 50 *мг/кг*, а для морфина — 3 *мг/кг*. Было доказано, что привыкание к коридалису Б наступило через 11—13 дней, а к морфину — через 6—8 дней. Когда привыкание

уже возникло, то при введении другого средства также наблюдалось перекрестное привыкание.

Ввиду выраженного анальгезирующего действия, низкой токсичности, медленного привыкания и доступности растительного сырья это средство было передано в клинику для испытания. Данные, полученные более чем на 450 больных, показали, что у взрослых людей после приема коридалиса Б в дозе 100 *мг/кг* болеутоляющее действие продолжается в течение 2—5 *ч*. Этот эффект лучше наблюдался при хронических болях различных внутренних органов, родовой боли и менорагии. У большинства больных при длительном применении в продолжение одного месяца не было отмечено пристрастия к этому средству. Только в отдельных случаях наблюдалось привыкание. Этот препарат также имел определенный положительный эффект у больных с бессонницей или головной болью.

Седативно-транквилизирующее действие (Hsu B. a. Hsu K., 1958; Kin, Tsou, Tang, Chem a. Hsu, 1960). Влияние на длительность сна, вызванного барбитуратом. Внутрибрюшинное введение коридалиса мышам в дозе 40 *мг/кг* (в течение 10—130 *мин*) удлиняло время их сна, вызванного гексеналом, примерно от 40 *мин* до 89—134 *мин* ($P<0,05$).

Влияние на пассивное и спонтанное движение у мышей. В опытах, проведенных на 40 мышах с помощью метода вращения сеточки, проводилось наблюдение за временем и процентом падения животных. Было доказано, что ED_{50} (средняя эффективная доза) коридалиса Б равняется 29,7 *мг/кг*; при методике вращения палки его ED_{50} была 27 *мг/кг*. При наблюдении спонтанного движения мышей в фотоэлементной установке в течение 30 *мин* было установлено, что если фенамин в дозе 4 *мг/кг* заметно увеличивал движение животных (600 ± 8 раз за 30 *мин*), то после введения коридалиса Б в дозе 40 *мг/кг* число движений снизилось до 46 ± 1, что было гораздо ниже показателей контрольной группы (с введением физиологического раствора, 231 ± 4 раза за 30 *мин*). Эти данные говорят о том, что коридалис Б не только может снимать возбуждающее действие фенамина, но и уменьшать спонтанные движения мышей.

Влияние на токсичность фенамина. Были использованы 60 мышей (самцы). В контрольной группе 10 мышам внутрибрюшинно вводился фенамин в дозе 20 *мг/кг*. Через 6 *ч* все мыши погибли. Остальным 50 мышам предварительно вводились различные дозы коридалиса Б и через час вводился фенамин в той же дозе. Было установлено, что ED_{50} (доза, защищающая половину животных от смерти) коридалиса Б составила $32,1\pm0,1$ *мг/кг* (95% достоверности).

Противомескалиновое действие. Через 15—20 *мин* после приема внутрь мескалина в дозе 100 *мг/кг* у мышей наблюдались необычные движения (чесание шеи и др.), продолжавшиеся в течение 90 *мин*. Коридалис Б в дозе 30 *мг/кг* устранил такое действие. Причем было найдено, что ED_{50} его равняется 31,5 *мг/кг*.

Влияние на условные рефлексы. У 7 мышей были выработаны оборонительно-двигательные условные рефлексы. Было дока-

зано, что коридалис Б в дозе 5 *мг/кг* увеличил время положительного условного рефлекса. Дифференцировка при этом заметно не изменилась. Через 1—3 дня условные рефлексы восстановились до нормы. При дозе 10 *мг/кг* у большинства мышей условные рефлексы полностью исчезли, однако безусловные рефлексы еще полностью сохранились. Данные, полученные на 5 кроликах с пищевыми двигательными условными рефлексами, показали, что при внутривенном введении коридалиса Б в дозе 1 *мг/кг* вызывалось удлинение скрытого периода и частичное исчезновение положительного условного рефлекса. В дозе 5 *мг/кг* это действие было еще больше выражено. При этом дифференцировка сохранилась на нормальном уровне. Движение и акт еды животных также были неизменными. При увеличении доз до 10—20 *мг/кг* условные рефлексы у большинства животных исчезли. Некоторые животные перестали реагировать на пищу. Через 2—3 дня они восстановились до нормы. Опыты с оборонительными условными рефлексами на кошках показали, что коридалис Б в дозе 10—20 *мг/кг* удлинял скрытое время условного рефлекса. При дозе 30 *мг/кг* это действие выражалось сильнее. В некоторых случаях появилось исчезновение условного и безусловного рефлексов.

Опыты на 4 злых обезьянах показали, что коридалис Б в дозах 80—110 *мг/кг* успокаивал их. В данном случае седативное действие этого препарата было хорошо выражено.

Другие факты, показывающие влияние коридалиса Б на нервную систему (Kin, Tson, Thaug, Chen a. Hsu). В опытах на мышах было установлено, что при внутрибрюшинном введении в дозе 90 *мг/кг* коридалис Б усиливал судорожное действие стрихнина. В то же время он не оказывал антагонистического эффекта по отношению к кардиазолу. Это средство не оказывало противоэлектрошокового свойства. Данные, полученные на собаках, показали, что он обладает определенным центральным противорвотным действием. На крысах его гипотермический эффект был незначительным.

Механизм действия (11, 12) (Kin, Tson, Tang, Chen a. Hsu; Chou a. Hsu, 1959). Влияние на биоэлектрическую активность головного мозга. Были использованы 64 кролика для изучения влияния коридалиса Б на электрическую активность коры и подкорковых образований. В контрольных опытах ЭЭГ кролика в большинстве случаев характеризовалась частыми волнами (18—30 в секунду) малой амплитуды (50—70 *мкв*). У другой части животных в ЭЭГ в основном преобладали медленные волны (2—7 в секунду) с амплитудой 200—250 *мкв* с отдельными вспышками веретен. Через 2—5 *мин* после внутривенного введения коридалиса Б в дозе 20 *мг/кг* наблюдалось изменение ЭЭГ коры: заметное уменьшение частых волн малой амплитуды, с одновременным появлением медленных, высокоамплитудных волн; ритмические волны подкорки также становились более медленными. Такое изменение было наиболее выражено в морском коньке и хвостатом ядре, менее выражено в гипоталамусе и незначительно в ретикулярной формации среднего мозга. Действие данного препарата продолжалось в течение 15—25 *мин*. При дозе 30 *мг/кг*

наблюдалось подобное изменение ЭЭГ, причем явление синхронизации было выражено сильнее и время действия удлинилось. Обычно через 40—50 *мин* ЭЭГ восстанавливалась до нормы (рис. 1).

Для анализа действия коридалиса Б на электрическую активность коры мозга были поставлены опыты на кроликах с изолированной корой.

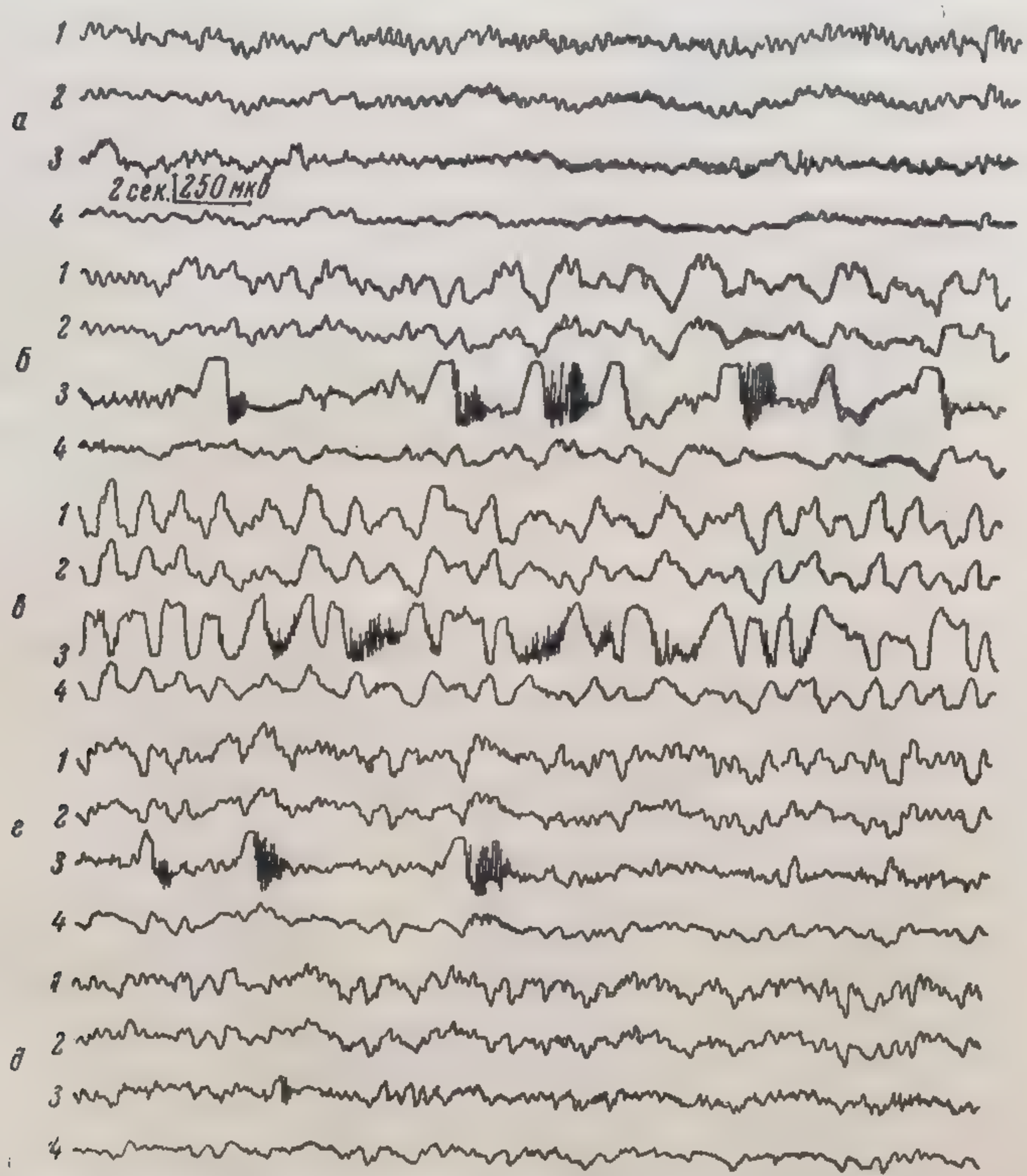


Рис. 1. Влияние коридалиса Б на спонтанную электрическую активность коры и подкорки у кролика.

1 — центральное серое вещество; *2* — вентральное ядро таламуса; *3* — кора; *4* — гипоталамический участок; *а* — контроль; *б* — через 4 *мин* после внутривенного введения коридалиса Б в дозе 30 *мг/кг*; *в* — через 9 *мин*; *г* — через 30 *мин*; *д* — через 45 *мин*.

Было доказано, что спонтанные потенциалы сенсорно-моторной зоны изолированной коры обычно не регистрируются, в отдельных случаях появились только медленные волны большой амплитуды. После адекватного раздражения появлялись реактивные потенциалы с начальной отрицательной, а затем положительной фазой. Иногда появлялась

продолжительная вторая отрицательная фаза. Коридалис Б в дозах 10—30 *мг/кг* не оказал существенного влияния на спонтанные и реактивный потенциалы изолированной коры головного мозга. Эти данные

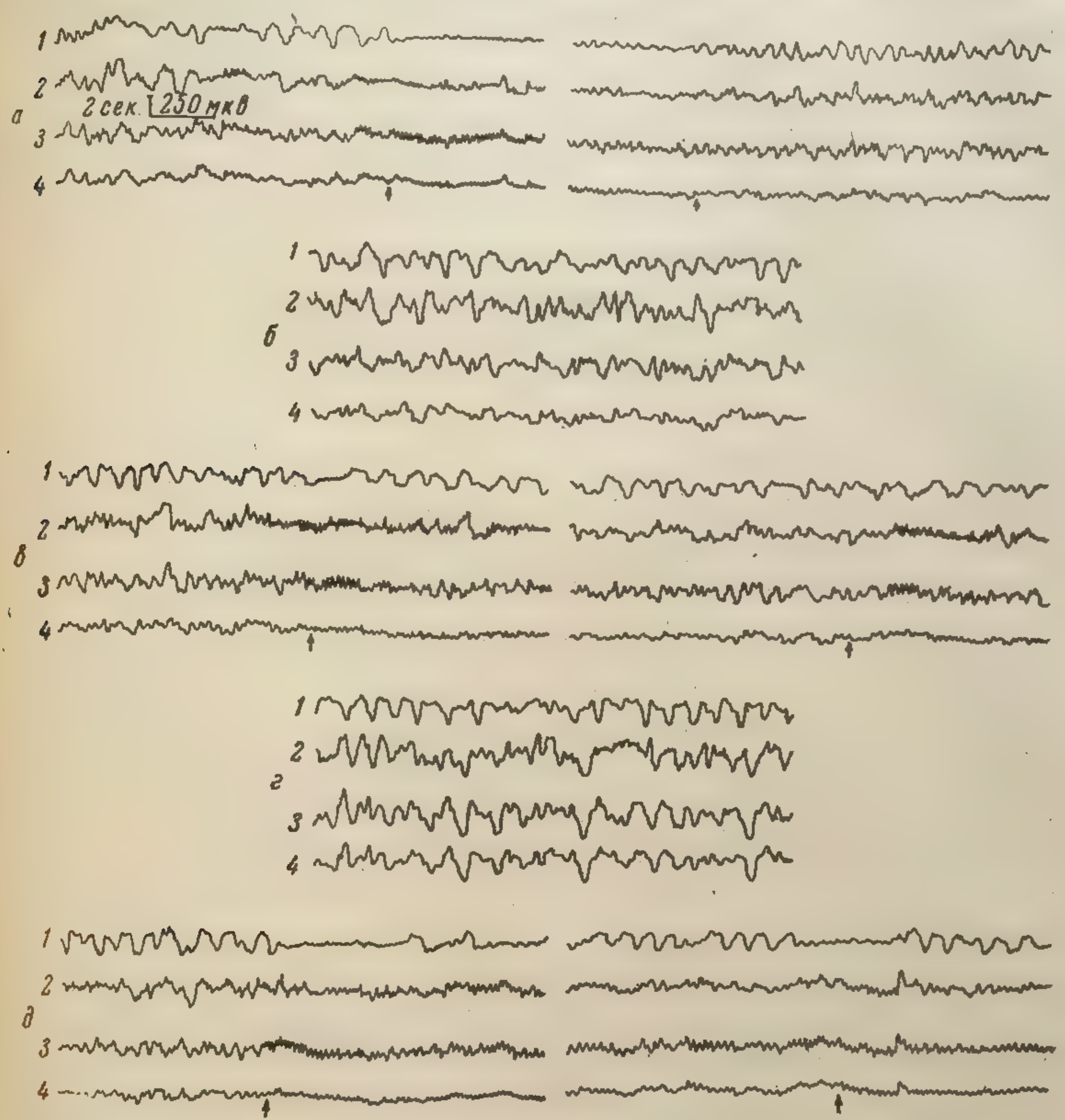


Рис. 2. Влияние коридалиса Б на реакцию пробуждения в ЭЭГ кролика.

1 — фронтальная сенсорно-моторная зона; *2* — вентральное ядро таламуса; *3* — центральное серое вещество; *4* — ретикулярная формация среднего мозга; стрелки обозначают начало и остановку теплового раздражения на кожу (всего 30 *сек*); *а* — контроль; *б* — через 5 и *г* — через 12 *мин* после внутривенного введения коридалиса Б в дозе 40 *мг/кг*, спонтанные потенциалы; *в* и *д* — через 6 и 16 *мин* после введения, реакция пробуждения.

говорят о том, что угнетающее действие коридалиса Б на сенсорно-моторную зону не является просто прямым действием, а возможно связано с его влиянием на подкорковые образования.

Нами было также исследовано влияние этого средства в реакции пробуждения на ЭЭГ (в ее электрофизиологическом выражении),

вызванной раздражением горячей водой (55—70°) или электрическим током (9 *в*, 300 импульсов в секунду) путем раздражения кожи или ретикулярной формации среднего мозга. При этом было установлено, что коридалис Б в дозах 20—40 *мг/кг* при внутривенном введении может угнетать эту реакцию, но такое действие слабее, чем у аминазина (2,5—5 *мг/кг*) (рис. 2).

Эффекты при различных путях введения вещества. На мышах и кроликах коридалис Б вводился в мозговые желудочки. Было установлено, что только в очень больших дозах (4 *мг* или больше) он вызывал анальгезию, в то же время морфин в дозах 20—50γ уже оказывал заметный анальгезирующий эффект. На кошках после введения коридалиса Б в мозговые желудочки в дозе 1 *мг* (0,1 *мл*) седативное действие наблюдалось в продолжении 2 *ч*.

При смачивании 4%-ным раствором коридалиса Б сенсорных зон коры мозга кролика болеутоляющего действия не наблюдалось. 3%-ный раствор морфина в аналогичных условиях также не давал эффекта.

Всасывание, распределение и выделение. При определенных условиях коридалис Б может реагировать с метиловым оранжем с образованием комплексного соединения, последнее легко растворимо в кислых растворах и дает светло-красную окраску. С помощью спектрофотометрии определялась оптическая плотность (волна — 505 *мμ*). Чувствительность этого метода для определения коридалиса Б в тканях была 0,5—1 γ/*мл*. При этом способе было изучено всасывание, распределение коридалиса Б в различных органах и выделение его.

Всасывание. Опыты были выполнены на 96 мышах. В различное время после применения внутрь этого средства в дозе 60 *мг/кг* животные были вскрыты с последующим выведением пищеварительного тракта, в котором и определялось содержание коридалиса Б. Через 15 *мин* после приема этого средства в пищеварительном тракте оставалось примерно 54%, через 30 *мин* — 9,2%, через 60 *мин* — 7,4%. Все это указывает на то, что коридалис Б всасывается в пищеварительном тракте легко и быстро.

Распределение. Были использованы 60 крыс. Полученные данные представлены в табл. 1. В течение 15 *мин* после подкожной инъекции в дозе 150 *мг/кг* коридалис Б был обнаружен в тканях печени, легких, почек, в жировой клетчатке полости живота, селезенке, сердца и других органах. Через 0,5—1 *ч* после введения концентрация его в легких, печени и почках возрастала, затем постепенно падала и к 8 *ч* после введения была очень низкой. Необходимо отметить, что во время уменьшения количества коридалиса Б в этих органах концентрация его заметно увеличилась в жировой ткани (см. табл. 1).

После внутривенного введения этого средства в дозе 40 *мг/кг* 14 кроликам в первую минуту концентрация коридалиса Б в крови была 69 γ/*г*, через 30—120 *мин* — 6—16 γ/*г* и через 4 *ч* после введения ничего не обнаруживалось. Как видно из табл. 2, коридалис Б быстро поступал в мозг, где в первые минуты концентрация его уже достигала 144—182 γ/*г*. Через 15 *мин* она снижалась до 40—54 γ/*г* и после 4 *ч* уже ничего не обнаруживалось.

Таблица 1

Распределение коридалиса Б в разных тканях у крыс при подкожном введении (150 *мг/кг*) (среднее значение и стандартное отклонение, γ/*г*; в скобках — количество животных)

Время после введения (часов)	Печень	Легкие	Почки	Жир
1/4	22 ± 6 (8)	35 ± 13 (7)	29 ± 7 (8)	14 ± 3 (8)
1/2	33 ± 5 (6)	42 ± 16 (6)	41 ± 10 (6)	49 ± 9 (6)
1	41 ± 19 (7)	50 ± 12 (6)	38 ± 17 (6)	52 ± 19 (8)
2	26 ± 11 (6)	39 ± 9 (6)	18 ± 8 (6)	103 ± 7 (6)
4	15 ± 4 (6)	31 ± 9 (7)	12 ± 2 (7)	77 ± 20 (6)
8	4 ± 6 (6)	15 ± 7 (6)	3 ± 4 (6)	72 ± 16 (7)
16	—	—	—	11 ± 4 (7)
24	—	—	—	8 ± 4 (10)

На кроликах также измерялось количество пальматина (предшественник коридалиса Б) в мозгу. При помощи метода спектрофотометрии (волна 345 *мμ*) было установлено, что после введения пальматина в дозе 15 *мг/кг* количество его в мозгу было очень незначительно, примерно 0—3 γ/*г* ткани. Таким образом, можно предполагать, что соединение типа четвертичного аммония, т. е. пальматин, не легко проникает через гемато-энцефалический барьер.

Выделение. Опыты были выполнены на 14 кроликах. После внутрибрюшинного введения в дозе 60 *мг/кг* уже в течение первого часа коридалис Б появлялся в моче. За 8 *ч* с мочой выделилось

примерно 77% от общего количества. Суммарное количество коридалиса Б, выделенное с калом в течение 24 *ч*, составляло только $^1/_{200}$—$^1/_{400}$ введенного количества.

Таблица 2

Распределение коридалиса Б в разных тканях у кроликов при внутривенном введении 40 *мг/кг* (γ/г)

Время после введения, *мин*	Количество животных	Кровь	Мозг	Легкие	Почки	Печень
1—2	2	69	144—182			
5	2	21—25	97—102	17—19	33—36	2—3
15	2	18	40—54	48—49	27—32	5—7
30	2	6—11	17—19	41	11—17	4—7
60	2	8—12	19—21	35—56	14—21	8—11
120	2	9—15	9—13	36—40	9—21	0—8
240	2	0	0			

Связь между химическим строением и терапевтическим эффектом. Всего были испытаны 36 соединений. В них содержались: предшественники коридалиса Б, его производные с замещением различными группами в ядре, продукты его с раскрытием разных колец коридалиса Б. Анальгезирующее действие этих средств было изучено на кроликах термическим методом. Использованные для внутривенного введения дозы обычно равнялись $^1/_{10}$—$^1/_{25}$ минимальной летальной дозы (MLD_{50}), в отдельных случаях $^1/_5$—$^1/_8$ MLD_{50}. Седативное влияние измерялось по методу пролонгирующего действия на время барбитуратного сна. Применяемые дозы для внутрибрюшинного введения составляли $^1/_5$—$^1/_{10}$ MLD_{50}.

Из проведенных опытов можно сделать следующие выводы: 1) насыщение третьего кольца коридалиса Б является важным условием для сохранения анальгезирующего и седативного свойств. Пальматин с ненасыщенным 3-м кольцом не обладает этими действиями; 2) замещение в ядре коридалиса Б метильными группами или галогенами ведет к снижению этих свойств; 3) при замене метоксильных групп на другие алкокси- или сложноэфирные группы действие коридалиса Б также

снижается; 4) после раскрытия 2 или 3-го кольца коридалиса Б анальгезирующее действие и седативный эффект ослабляются. При одновременном раскрытии 2 и 3-го колец (превращаются в третичный амин с прямой углеродной цепочкой) характер действия изменяется — потеря угнетающего и появление возбуждающего действия (рис. 3). Среди

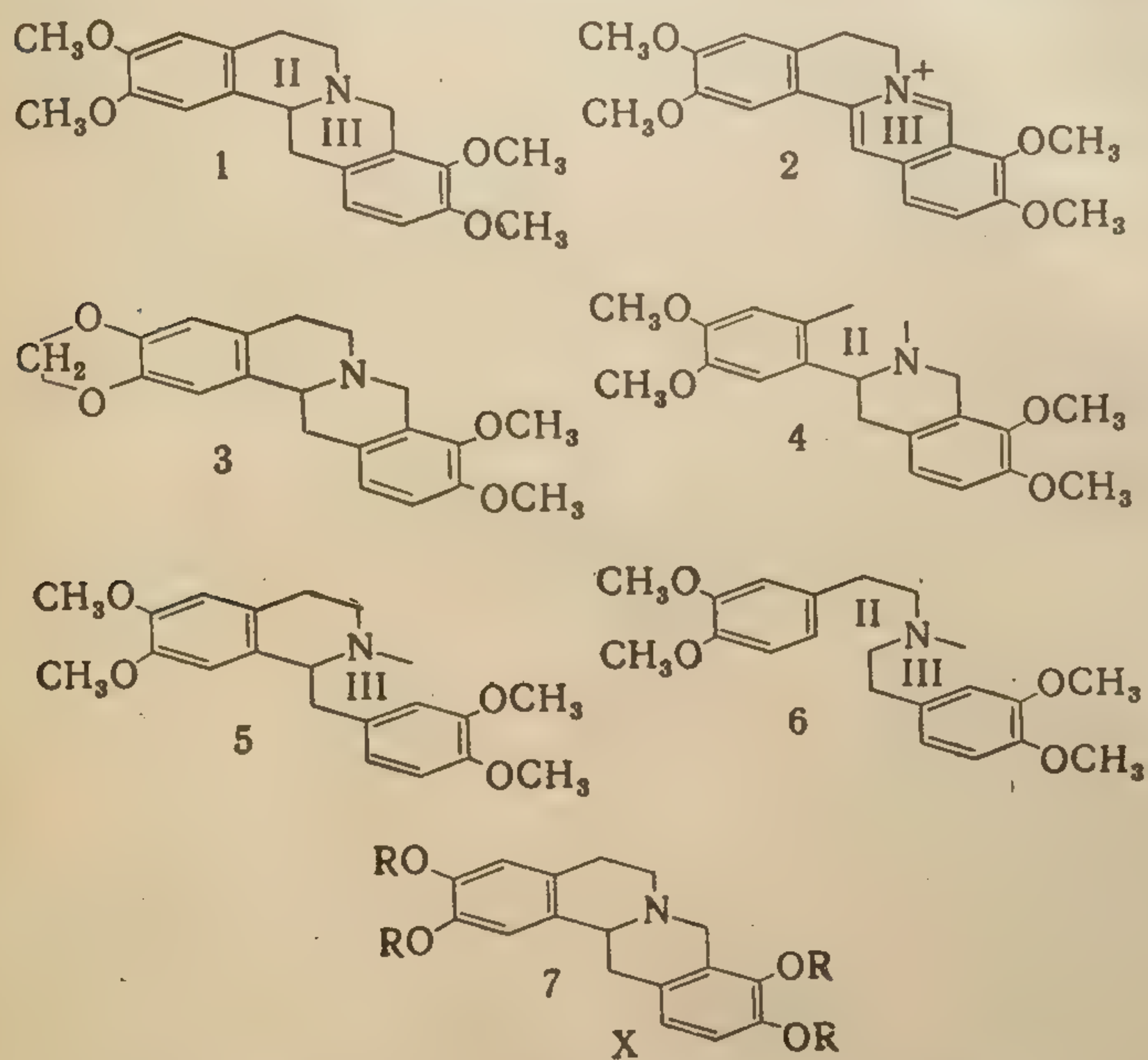


Рис. 3. Химические структуры коридалиса Б и его аналогов.

1 — тетрагидропальматин (коридалис Б); *2* — пальматин; *3* — тетрагидроберберин; *4*, *5* и *6* — продукты с раскрытием разных колец коридалиса Б; *7* — R-алкил или ацил, X-галогены.

этих соединений был найден тетрагидроберберин, обладающий более сильным седативным действием. После фармакологических и токсикологических исследований препарат передан в клиники для испытания на больных.

Обсуждение результатов. Как указывалось, коридалис Б обладает заметным анальгезирующим и седативным действием. Клинические данные также показывают, что он имеет некоторые преимущества перед другими анальгезирующими препаратами, например: привыкание к нему проявляется медленно; этот препарат не вызывает

рвоты, абстиненции, угнетения дыхания, эйфории и других побочных эффектов; токсичность его низка, а терапевтическая широта велика.

Полученные данные по исследованию механизма действия показывают, что коридалис Б оказывает угнетающее действие на электрическую активность коры и подкорки, причем сенсорно-моторная зона коры становится более чувствительной. Однако при смачивании его раствором непосредственно коры или в экспериментах с изолированной корой мозга коридалис Б не оказывает прямого влияния. После введения этого средства в мозговые желудочки в больших дозах также наблюдалось анальгезирующее и седативное действие. Он также блокирует реакцию пробуждения, вызванную раздражением кожи. Все эти факты говорят о том, что коридалис Б оказывает определенное влияние на подкорку (в том числе и на структуры вокруг желудочка мозга). Однако его анальгезирующий эффект при введении в мозговые желудочки выражен гораздо слабее, чем у морфина. Это, по-видимому, можно объяснить тем, что механизм действия коридалиса Б отличается от такового у морфина или до появления болеутоляющего действия коридалис Б подвергается определенному изменению.

При сопоставлении действия коридалиса Б с морфином или аминазином можно видеть, что болеутоляющее действие первого выражено слабее, чем у морфина, а седативно-транквилизирующее действие — сильнее. Однако этот последний эффект уступает аналогичному эффекту аминазина. На основании вышеизложенного можно предполагать, что коридалис Б является промежуточным средством между анальгетиками и транквилизаторами, что представляет большой интерес как средство нового типа действия. Детальное изучение этого вещества даст возможность выявления новой научной проблемы или получения новых лекарственных препаратов.

Коридалис Б легко всасывается через пищеварительный тракт и быстро проникает в мозг через гемато-энцефалический барьер. Он сравнительно долго сохраняется в жировой ткани и в большом количестве. Несомненно, эти свойства коридалиса Б тесно связаны с его фармакологическим действием. Можно предполагать, что четыре метоксильных группы в ядре коридалиса Б играют важную роль в его липотропном свойстве.

Заключение. В опытах, проведенных на различных животных, тетрагидропальматин обладает заметным анальгезирующим и седативно-транквилизирующим действием. Клинические данные также подтверждают определенный терапевтический эффект.

При исследовании механизма действия этого препарата было доказано, что тетрагидропальматин оказывает влияние на кору и подкорку, причем основным местом его действия, возможно, являются структуры подкорки мозга.

Тетрагидропальматин быстро всасывается в пищеварительном тракте и распределяется во многих внутренних органах. Через 4 *ч* после введения его концентрация в крови и мозгу уже очень низка или он совсем не обнаруживается. Наблюдается выделение этого средства в кале и моче.

В данной работе была исследована связь между химическим строением и фармакологическим действием производных тетрагидропальматина.

На основании полученных результатов можно считать, что тетрагидропальматин является центральным угнетающим средством нового типа. Он имеет определенное теоретическое и практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

Chen K. K., Andersen R. C. Chin. J. Physiol., 1937, 11, 7.
Cheu T. K. Chin. J. Physiol., 1928, 2, 203; 1929, 3, 69.
Chou C. H., Hsu B. Acta physiol. Sinica, 1959, 23, 37.
Hau B., Kin K. C. Acta Physiol. Sinica, 1957, 21, 158.
Hsu B. a. Hsu K. L. Acta Physiol. Sinica, 1958, 22, 40.
Huang M. L. Berichte dtsch. chem. Ges., 1936, 69, 1937.
Kin K. C. a. oth. Acta Pharmaceut. Sinica, 1958, 6, 26.
Kin K., Tang X. C., Hsu B., Lsi H. H. Acta Pharmaceut. Sinica, 1960, 8, 186.
Kin K. C. a. oth. Acta Physiol. Sinica, 1960, 24, 110.
Yang Y. Z. Acta Primae et Secundae Academiae Medicinae Changhai, 1959, 6, 577
Wang G. H. Lu T. W. Chin. J. Physiol., 1933, 7, 13.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ ТИПА ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА МОНОАМИНООКСИДАЗУ И НА АКСОНРЕФЛЕКС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ГИСТАМИНА

О. Шмагель, К. Рышанек, В. Бишек, М. Войтеховский, Р. Шмагелова

Кафедра терапии Института усовершенствования врачей и Институт общей и экспериментальной патологии медицинского факультета Карлова университета (Прага)

Наш рабочий коллектив занимается исследованием влияния веществ из группы транквилизаторов и родственных им соединений на некоторые звенья физиологических процессов в норме и при их нарушении.

Мы сообщим о двух метаболических процессах. Во-первых, мы исследовали взаимоотношение между нарушениями функции центральной нервной системы, вызываемое некоторыми веществами из группы транквилизаторов и обменом серотонина. Во-вторых, изучалось влияние этих веществ на аксонрефлекс, вызванный гистамином.

Распад серотонина (5-гидроокситриптамина) в организме осуществляется путем окисления в присутствии фермента моноаминооксидазы, в 5-гидрооксиндолуксусную кислоту, выделение которой можно количественно исследовать в моче.

Считается, что в нервной системе серотонин оказывает влияние на передачу возбуждения в синапсах. Маразци и Гартова установили, что большее содержание серотонина в синапсах всегда сопровождается затруднением проведения возбуждения. Это значит, что блокада, произведенная при помощи антимоноаминооксидаз, не вызывает распада серотонина в достаточной мере и что воздействие на проведение возбуждения происходит, вероятно, этим путем.

Нарушение передачи возбуждения в синапсах может иметь неблагоприятные последствия. Однако в некоторых случаях, когда оно препятствует патологическим спазмам сосудов или другим гладкомышечным органам, может наблюдаться благоприятный эффект. По-видимому, последним объясняется лечебное действие ипрониазида, которым пользуются (под названием марсилиза) при стенокардии.

Неблагоприятное влияние обнаруживается в том случае, когда затрудняется связь, необходимая для интеграции ассоциаций в центральной нервной системе. Нарушение этих интеграций является важным звеном в патогенезе многих психозов и, если бы мы узнали точнее их биологическую основу, то была бы надежда на целеустремленное лечение.

Модели этих нарушений можно вызвать галлюциногенными веществами, каковыми являются диэтиламид лизергиновой кислоты, мескалин и прочие.

Нарушение метаболизма, следствием которого является расстройство интеграции,— весьма сложно. Наша группа занималась изучением одного звена — исследованием нарушения синтеза и распада серотонина, главным образом при блокаде моноаминооксидазы.

Поводом к нашим опытам было наблюдение над пациентом, принявшим огромную дозу (1400 *мг*) бенактизина — атарактика из группы азациклонов. У пациента наступило кратковременное делирентное психотическое состояние с визуальными галлюцинациями.

Бенактизин (суавитил), введенный в терапию датчанином Якобсоном, вырабатывается также в Чехословакии. Мы попытались при помощи большой дозы этого препарата (50—200 *мг*) вызвать нарушение психической деятельности у 12 здоровых добровольцев. Обычно пользуются дозой в 1 *мг*. У всех испытуемых было одновременно исследовано влияние на катаболизм серотонина при помощи определения 5-гидрооксиндолуксусной кислоты в образцах мочи, собранных за 24 *ч* до дачи бенактизина и спустя 24 *ч* после дачи. Был использован метод, описанный Унденфриедом.

У всех добровольцев наступило кратковременное расстройство психической деятельности, продолжавшееся 4—12 *ч*. Преобладали визуальные галлюцинации, иллюзии, нарушение восприятия пространства, ненормальное поведение с проявлениями кататонии и флоксиляции. Из соматических симптомов были отмечены: гиподинамия, апраксия, дизартрия и мидриаз. Одновременно снизилось и даже прекратилось выделение 5-гидрооксиндолуксусной кислоты с мочой. Выделение 5-гидрооксиндолуксусной кислоты восстанавливалось до нормы одновременно с нормализацией психического состояния. Результаты показывают взаимосвязь психического состояния, возникшего от большой дозы бенактизина, с нарушением распада серотонина. Нам не удалось установить снижения содержания 5-гидрооксиндолуксусной кислоты в моче после дачи диэтиламида лизергиновой кислоты и после мескалина.

Ингибирование моноаминооксидазы при помощи бенактизина мы попытались показать также в опытах in vitro. Для определения активности энзима мы пользовались 33%-ным гомогенатом крысиной печени и 50%-ным гомогенатом крысиного мозга. Активность определялась по методу Сйердсона. Вместо определения концентрации серотонина исследовалось изменение содержания 5-гидрооксиндолуксусной кислоты. Тип торможения оценивался по Зиневеарезу и Бурку, где степень инги-

бициии моноаминооксидазы выражена как функция концентрации бенактизина.

Опыты показали, что бенактизин ингибирует моноаминооксидазу в концентрации $4 \cdot 10^{-3}$ на 30%, ипрониазид в той же концентрации — на 40%. Это указывает на то, что бенактизин имеет ингибирующую активность меньшую, чем ипрониазид.

Мы предполагаем, что in vivo существует ряд факторов, определяющих место блокады фермента в различных участках центральной нервной системы. Возможно также, что блокада моноаминооксидазы не является единственным механизмом действия галлюциногенных веществ, которые могли бы быть причиной психозов.

Во второй части опытов мы исследовали блокирующее действие вещества на периферическую нервную систему. Для этой цели применяли следующий метод: морским свинкам впрыскивалось в сердце 0,5 *мл* 1%-ного раствора синьки Эванса, так что плазма окрашивалась в синий цвет. Если потом окраска проникала, например, в кожу, то синий индикатор давал возможность произвести фотографическую запись.

Гистамин в дозе 100 γ в 0,1 *мл* раствора вводился подкожно в область живота (в место, освобожденное от шерсти), в течение 5 *мин* около места инъекции образовывались синие круговые кольца шириной в несколько миллиметров. Образовавшееся круговое кольцо означало, что плазма с синим индикатором всосалась в терминальную зону рефлекса, который, вероятно, является аксонным рефлексом, имеющимся в трехфазной реакции Левиса.

Аксонный рефлекс можно блокировать при помощи бензгидрилового эфира пиперидина, который является одним из веществ антигистаминового действия, применяемого в Чехословакии. Блокирующая доза вещества вводилась интраперитонеально за 20 *мин* до подкожной инъекции гистамина.

Аналогичный блокирующий эффект, лишь несколько меньший, можно вызвать подобным же способом при помощи хлорпромазина. Хлорпромазин принадлежит к фенотиазиновой группе транквилизаторов, химически весьма родственной антигистаминам.

Мы попытались блокировать аксонный рефлекс также веществами, о которых известно, что они являются мощными ингибиторами моноаминооксидазы. Ипрониазид и бенактизин не оказывали блокирующего действия, и даже вещество ИБ-516, которое, согласно современным данным, представляет собой самый мощный блокатор моноаминоксидазы in vitro и in vivo, не оказывало влияния на образование аксонного рефлекса.

Атарактик мепробамат, известный под названием милтаун, также не давал блокирующего эффекта. Аксонный рефлекс появлялся в полной мере и в то время, когда морская свинка была под эфирным наркозом.

Из настоящих нейроплегиков блокирующий эффект отмечался лишь после хлорпромазина, что мы объясняем его химическим родством с антигистаминными препаратами.

ИЗЫСКАНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

ПРИ

Кафедра

В п
в Военн
симпати
и их вз
ных, ст
термны
рассмат
ной фа
Н. П. Б
в нашей

Ест
роли с
вие ио
щитных
нами с
ряда л
скими
рованн
под вл

В
щий на
узлов.

В
(1956)

РОЛЬ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕАКЦИЯХ ОРГАНИЗМА НА ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ ПРИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ РАДИОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ

С. Я. Арбузов

Кафедра фармакологии ВМОЛА им. С. М. Кирова (зав. кафедрой — проф. С. Я. Арбузов)

В предыдущих исследованиях, выполненных нами преимущественно в Военно-медицинской академии (1944—1956), выяснялось значение симпатической нервной системы в действии наркотиков, аналептиков и их взаимном антагонизме, а также влияние этих средств на животных, стоящих на различном уровне эволюционного развития (пойкилотермные, гетеротермные и гомойотермные животные), это позволило рассматривать действие лекарственных веществ в аспекте эволюционной фармакологии, основоположником которой, как известно, был акад. Н. П. Кравков. Эти экспериментальные наблюдения были обобщены в нашей монографии, изданной в 1960 г.

Естественным продолжением этих исследований явилось выяснение роли симпатической нервной системы в реакциях организма на действие ионизирующих излучений при предварительном введении радиозащитных средств. Поэтому уже в отделе радиобиологии ИЭМ АМН СССР нами с сотрудниками А. М. Сташковым и В. П. Коротковой в течение ряда лет изучались различными методами и, прежде всего, биофизическими (ЭЭГ) изменения в нервной системе у частично симпатэктомированных кроликов (удаление верхних шейных симпатических узлов), под влиянием рентгеновского облучения и защитных средств.

В литературе имеется большой фактический материал, указывающий на важную физиологическую роль верхних шейных симпатических узлов.

В исследованиях Э. А. Асратяна (1930, 1935, 1937), Б. В. Павлова (1956) и других авторов доказано, что после двусторонней экстирпации

верхних шейных симпатических ганглиев величина положительных условных рефлексов у животных значительно уменьшается.

Интересно отметить, что аналогичные изменения условнорефлекторной деятельности наблюдали Ф. П. Майоров, М. И. Неменов и Л. С. Васильева (1949) после локального облучения области шеи рентгеновскими лучами в дозе от 3000 до 6000 *р*.

Этим фактам можно было бы дать дальнейшее объяснение, исходя из результатов исследования ряда других работ. Так, Л. А. Африканова (1952) обнаружила, что в первые сутки после тотального облучения рентгеновскими лучами кошек дозой 550 *р* имеют место реактивные изменения, а в дальнейшем признаки структурных нарушений в узлах симпатической цепочки.

Данные В. С. Шевелевой (1958) свидетельствуют о более тонких функциональных нарушениях в верхних шейных симпатических узлах после тотального рентгеновского облучения животных дозами 800—1200 *р*. В этих опытах она обнаружила нарушение синаптической передачи возбуждения и развитие пессимального торможения в верхних шейных симпатических узлах, а затем постепенное угнетение биоэлектрической активности в гипоталамической области и коре. Электрофизиологические данные В. С. Шевелевой (1958) находятся в связи с результатами исследования других авторов. Другие наблюдали у кроликов после двустороннего удаления верхних шейных симпатических узлов угнетение биоэлектрической активности в коре.

На основании многочисленных факторов, которые получены в этом направлении, в настоящее время сложилось мнение, что после экстирпации или поражения ионизирующей радиацией верхних шейных симпатических ганглиев происходит понижение общего тонуса коры. В результате этого характерным для функционального состояния коры головного мозга становится преобладание тормозного процесса над возбуждением.

Исходя из перечисленных литературных данных, представляло интерес выяснить особенности изменений биоэлектрической активности в коре и гипоталамической области у симпатэктомированных животных при рентгеновском облучении и предварительном введении защитных соединений (меркамина и унитиола).

В литературе пока что отсутствуют какие-нибудь сведения по данному вопросу. Поэтому изучение его может иметь определенное значение для понимания некоторых сторон патогенеза лучевой болезни.

Методика исследования. Кроликам предварительно вживлялись электроды в кору и гипоталамус, а затем удалялись верхние шейные симпатические узлы. В качестве контроля брались кролики с вживленными электродами и интактные животные. В дальнейшем они подвергались тотальному рентгеновскому облучению дозой 1000 *р*. Облучение проводилось в интервале от 10 до 25 или 30—60 дней после операции.

В течение всего времени наблюдений у опытных животных изучались изменения биоэлектрической активности в коре и гипоталамической области.

Электрофизиологические данные сопоставлялись с выживаемостью и другими изменениями. Биотоки регистрировались шлейфным осциллографом. При изучении некоторых сторон механизма действия защитных соединений кроликам вводились внутрибрюшинно меркамин или унитиол в дозе 100 *мг/кг*. Операции по удалению верхних шейных симпатических узлов проводились под уретановым наркозом (0,8—1 *г/кг*).

Сравнительные данные по выживаемости симпатэктомированных и контрольных животных при предварительном введении защитных соединений. Изучение влияния симпатэктомии на течение и исход лучевых поражений имело до сих пор эпизодический характер.

За последнее время по этому вопросу появились только две работы. З. И. Барбашева (1957) считает, что у крыс, лишенных верхних шейных симпатических узлов, понижается устойчивость к радиации по сравнению с интактными животными. В исследовании А. Ф. Масловой (1959) показано, что у интактных животных после облучения наблюдается фазное увеличение содержания симпатинов в крови и камерной влаге глаз (адреналина, норадреналина, продуктов их окисления и т. д.). После удаления верхних шейных симпатических узлов происходит полное исчезновение симпатинов из крови и камерной влаги глаз. Поэтому облучение опытных кроликов не сопровождается увеличением содержания симпатинов.

На этом в основном исчерпываются сведения о функциональных изменениях и особенностях в течении и исходе лучевых поражений у симпатэктомированных животных.

Изучение роли симпатической нервной системы в патогенезе лучевой болезни нами проводилось в различных направлениях. Прежде всего большое внимание уделялось выяснению зависимости процессов выживаемости и продолжительности жизни от последствий, которые наблюдались в разные сроки после симпатэктомии. В этих исследованиях на 105 кроликах-самцах, примерно одинакового возраста и веса, был установлен ряд фактов. Так, если животные подвергались рентгеновскому облучению в дозе 1000 *р* через 10—25 дней после симпатэктомии, то их смертность повышалась на 20% в сравнении с контрольными животными. Но при облучении в течение 30—60 дней после симпатэктомии выживаемость опытных и интактных животных постепенно выравнивалась. Более того, у опытных животных она была на 12% выше, чем у контрольных. Возможно, что на известной стадии восстановления и компенсации частично нарушенных функций симпатической нервной системы происходило повышение неспецифической резистентности всего организма, что могло быть одной из причин восстановления или некоторого повышения радиорезистентности.

Вполне понятно, что эти факты заслуживали дальнейшего изучения. Поэтому были проведены электрофизиологические исследования изменений в нервной системе под влиянием симпатэктомии, а затем рентгеновского облучения и введения защитных веществ (меркамина и унитиола).

Прежде чем начать изложение фактов в этом направлении, важно остановиться вначале на общей характеристике данных по выживаемости у симпатэктомированных и интактных животных при введении некоторых защитных веществ.

В таблице представлены данные по выживаемости симпатэктомированных и интактных животных при введении до облучения меркамина и унитиола. В этих опытах в зависимости от сроков облучения после симпатэктомии наблюдались значительные различия в выживаемости защищенных животных опытной группы. Так, например, при облучении предварительно защищенных симпатэктомированных кроликов в более ранние сроки после операции количество выживших животных было в два раза меньше, чем при облучении их в более поздние сроки.

Вместе с тем выживаемость защищенных симпатэктомированных кроликов, которые облучались в более поздние сроки после операции, была несколько выше, чем у опытной группы защищенных интактных кроликов, и еще выше, чем у незащищенных интактных животных. Аналогичные результаты были получены в опытах на таком же количестве животных с предварительным введением унитиола в дозе 100 *мг/кг* (таблица).

Сравнительные данные по выживаемости симпатэктомированных и интактных кроликов, подвергнутых тотальному рентгеновскому облучению в дозе 1000 *р* через 30 *мин* после внутрибрюшинного введения меркамина и унитиола (100 *мг/кг* веса тела)

Группа животных	Защитное вещество	Доза вещества *мг/кг*	Через сколько дней после операции проводилось облучение	Количество животных		
				всего	выжило	погибло
Опытная (симпатэктомированные)	Меркамин	100	10—25	11	4	7
Опытная (симпатэктомированные)	»	100	30—60	11	8	3
Контрольная (интактные)	»	100	—	11	7	4
Опытная (симпатэктомированные)	Унитиол	100	10—25	11	4	7
Опытная (симпатэктомированные)	»	100	30—60	11	7	4
Контрольная (интактные)	»	100	—	11	7	4

Защитная активность меркамина и унитиола у опытных животных при облучении в более поздние сроки после симпатэктомии была не всегда постоянной. Но во всех случаях защитный эффект указанных соединений был таким же, как у защищенных интактных животных.

Электрофизиологический анализ реактивных изменений в нервной системе после симпатэктомии,

радиационного воздействия и введения защитных соединений. В радиобиологической литературе можно встретить значительное число работ, в которых изучались биоэлектрические изменения в нервной системе под влиянием проникающей радиации (М. Н. Ливанов, 1956, 1957, 1959, и др.).

Известно, что биоэлектрические процессы являются довольно чувствительным отражением функционального состояния нервной системы при нормальных и патологических состояниях организма, в том числе и при лучевой болезни. Поэтому дальнейшее электрофизиологическое изучение некоторых сторон радиационного поражения в связи с механизмом химической защиты у нормальных и симпатэктомированных животных может иметь важное значение в понимании некоторых сторон патогенеза лучевой болезни. В данном разделе работы излагаются некоторые факты, полученные при исследовании биоэлектрических изменений в нервной системе после симпатэктомии, воздействия рентгеновых лучей и предварительного введения защитных веществ (меркамина и унитиола).

Установлено, что после симпатэктомии характер изменений в динамике биотоков коры и гипоталамуса у разных животных был неодинаковым. У одних животных в первые 1—3 дня после операции наблюдалось угнетение биотоков в коре, а у других и в гипоталамусе. У некоторых животных, наоборот, амплитуда биопотенциалов в коре и гипоталамусе была увеличена.

Для симпатэктомированных животных характерным было сравнительно быстрое восстановление биоэлектрической активности в течение нескольких дней после операции.

У остальных животных конечным следствием симпатэктомии была в той или иной степени заметная депрессия ритмов в коре, начиная от незначительной и кончая резко выраженной.

Таким образом, развитие выраженной и стойкой депрессии ритмов в коре или гипоталамусе не было обязательным следствием симпатэктомии. Это было лишь частным примером изменений, которые могли возникнуть у некоторых животных.

Физиологическое значение такого рода изменений несколько раскрывается в опытах с облучением и применением защитных соединений от радиационного поражения.

Необходимо отметить, что у симпатэктомированных животных биоэлектрические реакции коры и гипоталамуса на действие проникающей радиации имели свои особенности. Это обусловливалось рядом причин и прежде всего временем облучения после симпатэктомии, характером последствий, а также индивидуальными и иными особенностями животных. Например, если облучение проводилось через 10—15 дней после удаления верхних шейных симпатических ганглиев, то в фоновой картине биотоков коры и гипоталамуса происходили значительные отклонения. Это выражалось в том, что непосредственно после облучения или вслед за интенсивной начальной реакцией увеличения амплитуды биоэлектрических колебаний наступала депрессия ритмов в коре, а на 3-и сутки — и в гипоталамусе, причем у многих животных она развивалась

во времени более прогрессивно, чем у контрольных животных, и патологический характер ее был более очевидным. Это совпадало во времени с развитием лучевой болезни и гибелью животных.

В этой серии опытов у выживших животных в дальнейшем наблюдалось выраженное состояние остаточной депрессии в ритме и коре и частично в гипоталамической области.

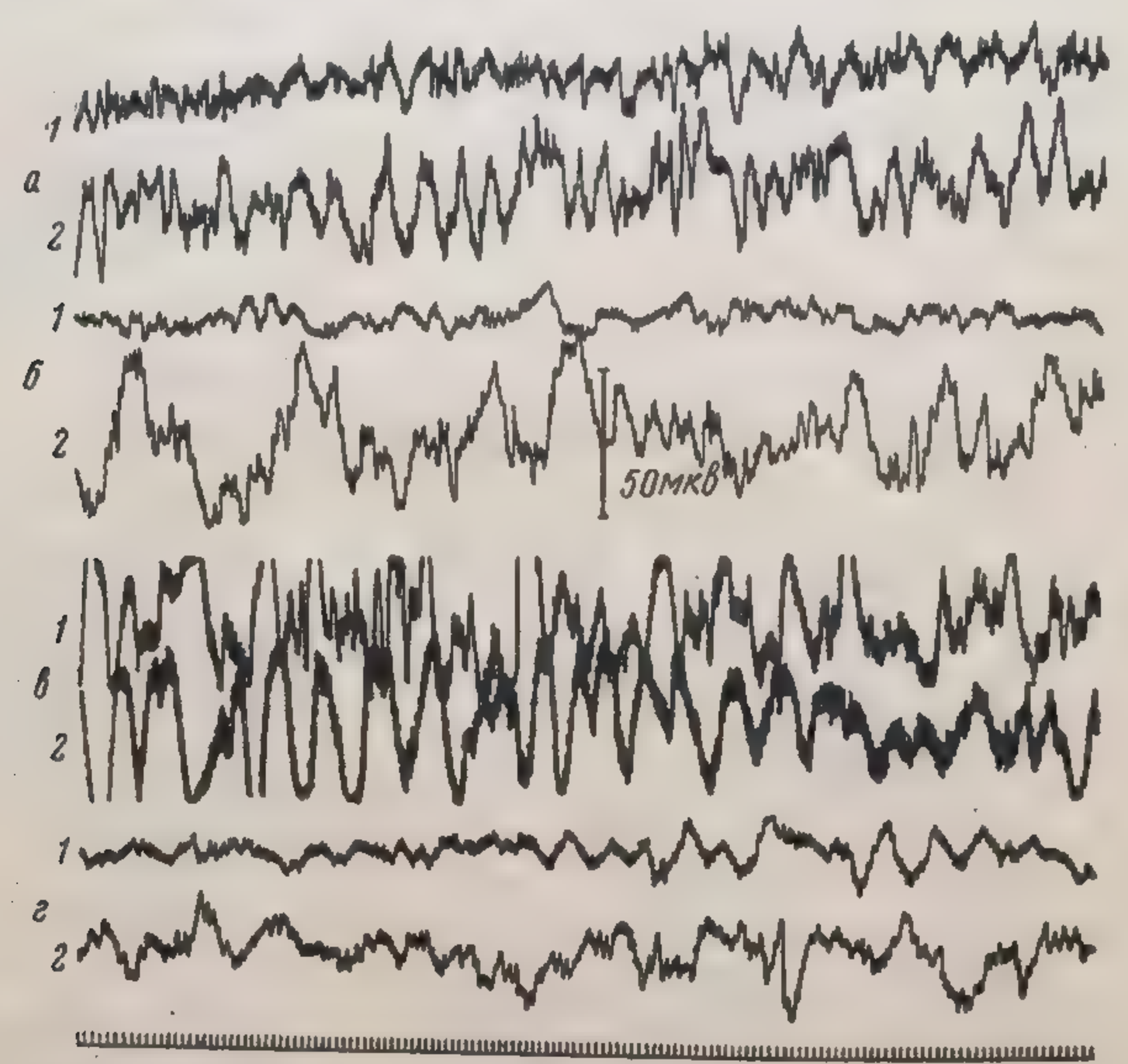


Рис. 1. Изменения биоэлектрической активности в коре и гипоталамусе под влиянием симпатэктомии и последующего тотального рентгеновского облучения в дозе 1000 *р*. Депрессия ритмов в коре и гипоталамусе развивалась неравномерно и волнообразно.

а — биотоки в коре (*1*) и в гипоталамусе (*2*) в норме; *б* — после симпатэктомии в течение 30 дней; *в* — сразу же после облучения на 30-й день после симпатэктомии; *г* — за 6 *ч* до гибели на 7-й день после облучения.

Своеобразные изменения в динамике биотоков обнаруживались у животных, облученных в более поздние сроки после удаления верхних шейных симпатических узлов (особенно через 40—60 дней).

В этих условиях у многих животных реакция центральной нервной системы на воздействие рентгеновских лучей была выражена слабее, чем у контрольных животных. В таких случаях начальная реакция увеличения амплитуды биотоков в центральной нервной системе была еле заметной или вовсе отсутствовала. Депрессия ритмов в коре и гипоталамусе имела также слабо выраженный характер и на 3—4-е сутки после облучения исчезала.

У симпатэктомированных кроликов с заметными остаточными явлениями депрессии ритмов в коре и гипоталамусе, в течение первых 4—6 *ч* после облучения не обнаруживалось сколько-нибудь заметных изменений в динамике биотоков. Но в последующие 3—4 и более дня после облучения амплитуда биотоков в указанных отделах была выше исходной. Волнообразность электроэнцефалограммы также усиливалась (рис. 1). Поэтому казалось, что ионизирующая радиация как бы стимулировала биоэлектрическую активность. Но при оценке этого факта необходимо иметь в виду, что увеличение амплитуды биотоков происходило преимущественно в области медленных колебаний.

И, наконец, симпатэктомированные животные с остаточными явлениями депрессии ритмов в коре и повышенной импульсацией в гипоталамусе были более чувствительны к действию проникающей радиации. У этих животных как начальная реакция увеличения амплитуды биотоков, так и депрессии ритмов в коре и гипоталамической области имели резко выраженный характер. Все это напоминало об изменениях при облучении в более ранние сроки после симпатэктомии и сопровождалось аналогичными результатами в течении и исходе лучевой болезни.

Опыты с предварительным применением защитных соединений против радиационного поражения позволили понять патофизиологическое значение некоторых изменений, обусловленных симпатэктомией и повреждающим влиянием ионизирующей радиации. В этих исследованиях обнаружено, что предварительное введение интактным животным меркамина или унитиола в дозах 100 *мг/кг* веса тела предупреждает у многих животных волнообразное развитие патологической депрессии ритмов, особенно в гипоталамической области. Можно полагать, что это также имеет значение для выживаемости животных (рис. 2 и 3).

В ранние сроки после симпатэктомии этот потенциальный эффект защитных веществ у большинства животных не проявляется или же имеет парадоксальный характер.

Обсуждение результатов. Рассмотренные в настоящем исследовании факты указывают на значительные изменения биоэлектрической активности в центральной нервной системе у симпатэктомированных животных. Из этих данных, в частности, видно, что конечным следствием симпатэктомии было или восстановление и стабилизация ритмической деятельности, или развитие в той или иной степени выраженной депрессии ритмов в коре, а иногда и в гипоталамической области. Возникает вопрос: каково функциональное значение вышеупомянутых явлений и каковы их физиологические механизмы?

В свете новейших экспериментальных данных о функциях ретикулярной формации, а также учения И. И. Павлова о пластичности и восстановительно-компенсаторных функциях центральной нервной системы и учения Л. А. Орбели об адаптационно-трофической роли симпатической нервной системы становится очевидным, что удаление верхних шейных симпатических узлов не только исключает, но и предполагает возможность трофического и стимулирующего воздействия на кору головного мозга, других отделов нервной системы, включая симпатическую нервную систему и гуморальные факторы. Это является основой

для текущей деятельности поврежденного организма и постепенного восстановления и компенсации частично утраченных функций симпатической нервной системы и других нарушений в организме.

Конкретно говоря, патогенетическую сущность нарушений, вызванных частичной симпатэктомией, следует прежде всего понимать в орга-

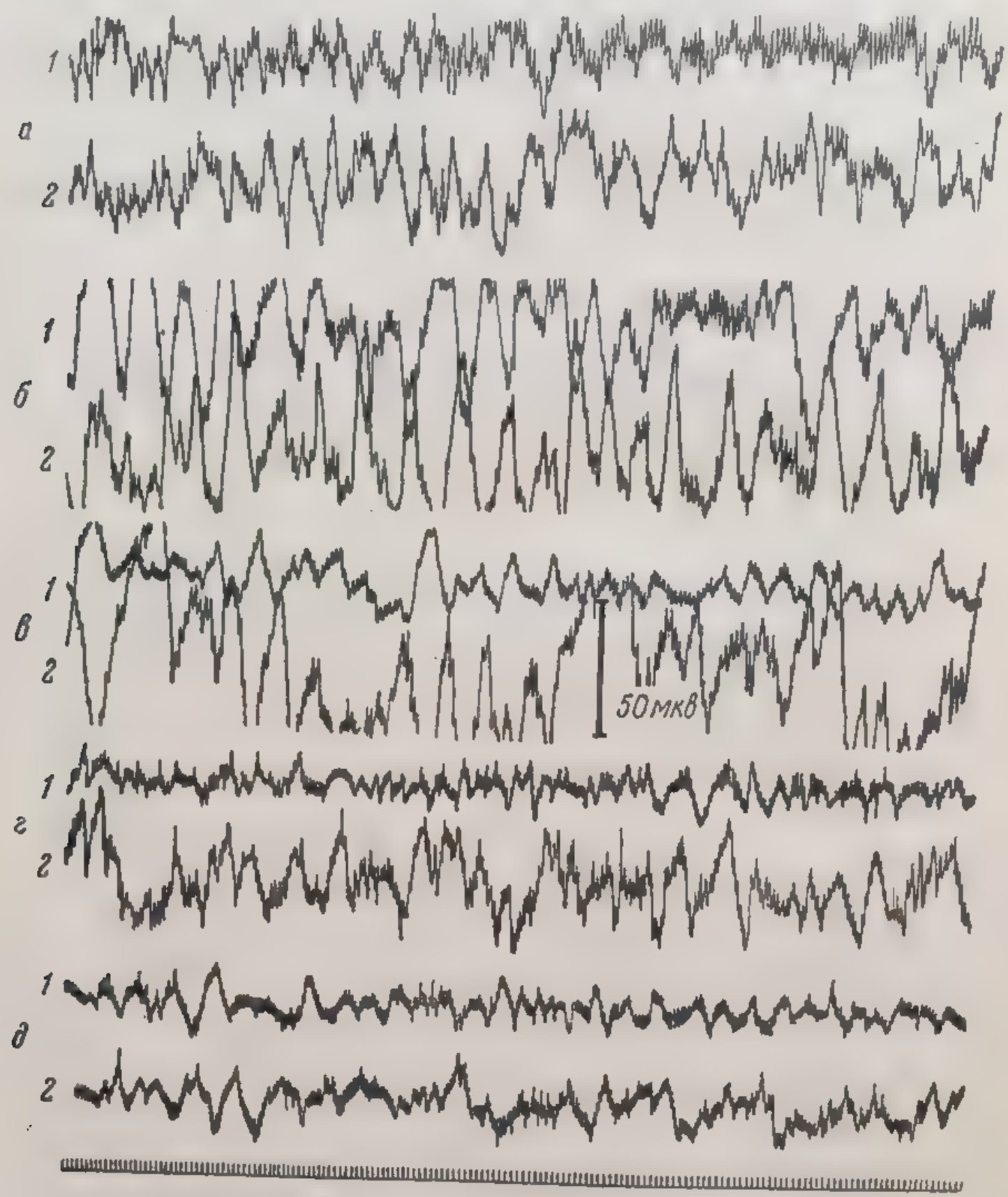


Рис. 2. Развитие выраженных форм депрессии ритмов в коре и гипоталамусе у интактных кроликов, подвергнутых тотальному рентгеновскому облучению в дозе 1000 *р*.

а — биотоки в коре (*1*) и в гипоталамусе (*2*) в норме; *б* — сразу же после облучения; *в*, *г* — на 3—4-й день после облучения; *д* — за сутки до гибели на 9-й день после облучения.

нической связи с адаптационно-трофической ролью симпатической нервной системы и восстановительно-компенсаторными процессами по отношению к собственным нарушениям или любым повреждениям нервной системы и организма.

Поэтому имеются все основания рассматривать факты восстановления биоэлектрической активности в центральной нервной системе как

частное выражение восстановления и компенсации ее функций, нарушенных в результате симпатэктомии. Причем те или иные различия в характере изменений биоэлектрической активности необходимо понимать с точки зрения конкретных особенностей перестройки координационных отношений между активирующими нервную деятельность системами (включая и симпатическую нервную систему) и гуморально-химиче-

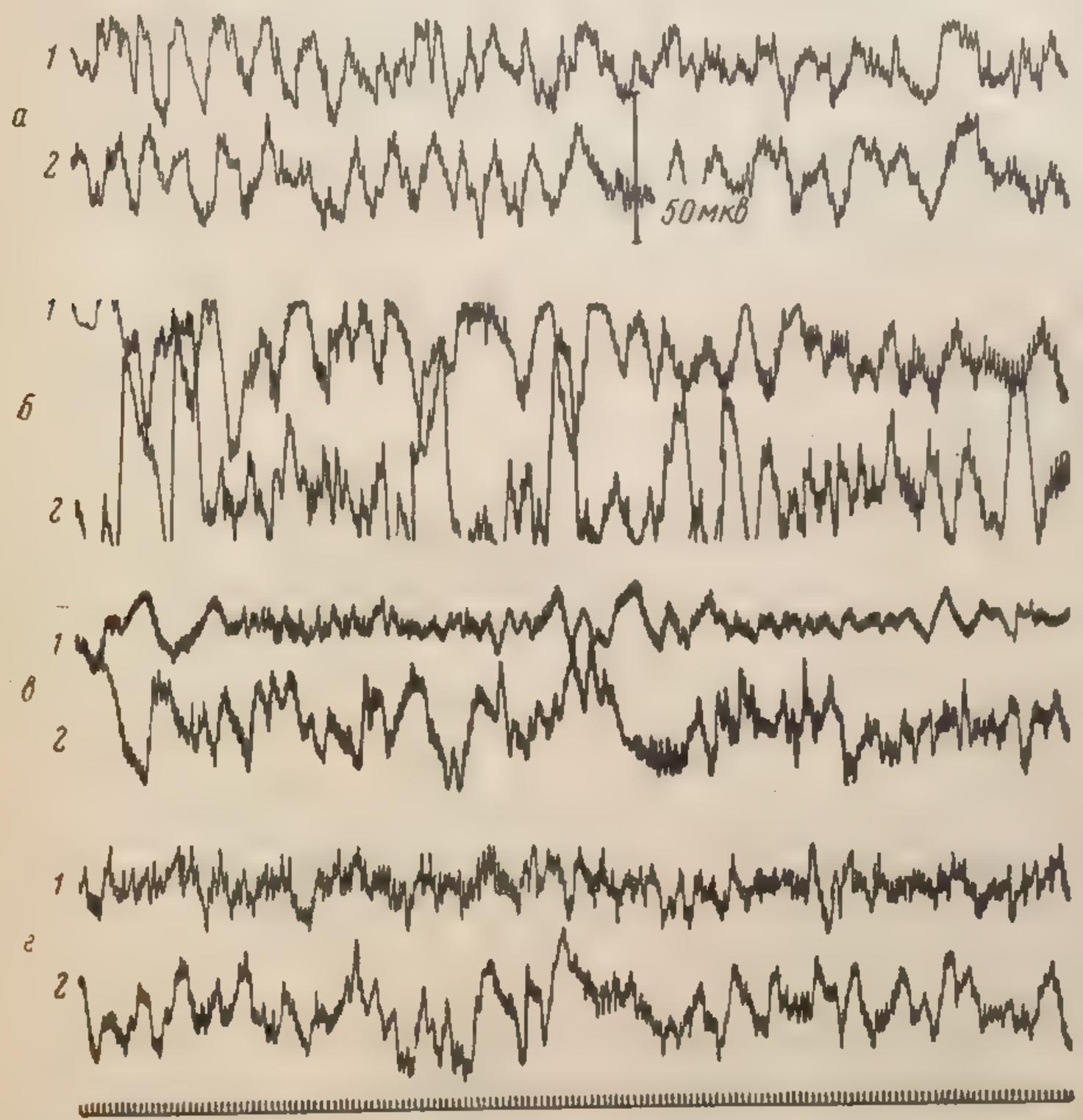


Рис. 3. Динамика биоэлектрической активности в коре и гипоталамусе у защищенных животных. Депрессия ритмов в коре наблюдалась лишь в течение 3—4 дней после облучения и волнообразно исчезала, а в гипоталамусе отсутствовала.

а — биотоки в коре (*1*) и в гипоталамусе (*2*) в норме; *б* — сразу после облучения; *в* — на 2—3-й день после облучения; *г* — на 9-й день после облучения и в дальнейшем.

скими механизмами в процессе восстановления и компенсации частично нарушенных функций симпатической нервной системы и связанных с этим последствий.

Из «закона денервации» Кеннона и Розенблюта (1951) следует, что в результате частичной денервации чувствительность того или иного органа и всего организма резко повышается. Этот механизм имеет важное значение в восстановительно-компенсаторных функциях, так как благодаря ему мобилизуются резервные возможности организма.

В связи с этим установлено, что десимпатизация сопровождается закономерным повышением чувствительности к различным химическим агентам (Кеннон и Розенблют, 1951; С. Я. Арбузов, 1955, 1959, и др.).

Представленные в данном исследовании факты указывают на повышенную чувствительность центральной нервной системы к действию проникающей радиации в более ранние периоды после симпатэктомии. Известно, что проникающая радиация вызывает непосредственные повреждения путем первичных физико-химических изменений в клетках и тканях всего организма. Поэтому понижение радиорезистентности симпатэктомированных животных в этот период нужно оценивать с точки зрения повышения эффективности повреждающего действия первичных физико-химических процессов, обусловленных проникающей радиацией.

Необходимо также учитывать, что к этому времени восстановительно-компенсаторные процессы в организме не достигают необходимой устойчивости и эффективности. При таких условиях они не в состоянии противодействовать радиационному поражению и, возможно, сами подвергаются нарушению под его воздействием.

Кроме того, при комбинированном поражении организма путем симпатэктомии и радиационного воздействия происходит взаимное усиление повреждений. Естественно, что эффективность защитных соединений в этом случае резко ослабляется, так как в функциях защиты целостного организма особое значение приобретает не только непосредственная роль вещества, но и условия, при которых происходит взаимодействие радиации с биосубстратом и защитными веществами. Факты свидетельствуют, что по мере восстановления и компенсации нарушений, вызываемых симпатэктомией, чувствительность организма к действию проникающей радиации уменьшается, а эффективность защитных веществ восстанавливается. В результате этого радиорезистентность защищенных и незащищенных симпатэктомированных животных в целом становится такой же, как у интактных животных, или даже несколько повышается.

Таким образом, выработанная резистентность организма к определенному патогенному фактору может повышать его общую сопротивляемость.

Ранее неоднократно подчеркивалось, что следствием симпатэктомии и радиационного поражения может быть депрессия ритмов в центральной нервной системе.

Полученные в данном исследовании факты позволяют считать, что волнообразное появление все более и более глубокой депрессии ритмов на электроэнцефалограмме связано с постепенным волнообразным угнетением уровня местного автоматизма в нейронах центральной нервной системы и, следовательно, чрезмерно глубоким, патологическим снижением ее реактивности.

Можно полагать, что такое состояние биоэлектрической активности отражает более глубокие функциональные изменения после симпатэктомии и является одним из патогенетических факторов в развитии лучевой болезни (А. И. Карамян, 1958; М. Н. Ливанов, 1956, 1957, 1959, и др.).

В заключение можно сказать, что условия взаимодействия радиации с защитными веществами в организме во многом определяются уровнем реактивного состояния последнего.

Сравнительно выраженная защитная активность меркамина и унитиола против повреждающего влияния проникающей радиации резко ослабевает в более ранние сроки после симпатэктомии (в течение первых 2—3 недель) и восстанавливается в дальнейшем.

Физиологическая роль защитных соединений меркамина и унитиола заключается в начальном предупреждении и компенсации нарушений, которые обусловливают затем волнообразное появление более глубоких стадий депрессии ритмов в коре и особенно в гипоталамической области.

ЛИТЕРАТУРА

Арбузов С. Я. В кн.: Современные представления о механизме действия наркотиков и стимуляторов нервной системы. Л., 1955.

Арбузов С. Я. В кн.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни. Л., 1959, 190—201.

Арбузов С. Я. В кн.: Пробуждающее и антинаркотическое действие стимуляторов нервной системы. Медгиз, 1960.

Асратян Э. А. Арх. биол. наук, 1930, 30, 2, 243.

Асратян Э. А. Физиол. журн. СССР, 1935, 18, 5, 739.

Асратян Э. А. Первое совещание по физиологическим проблемам. 1937, 45.

Барбашева З. И. Тез. докладов Всесоюзн. научно-технич. конф. по применению радиоактивных и стабильных изотопов. 1957, 38—39.

Карамян А. И. Физиол. журн. СССР, 1958, 44, 4, 316—325.

Кеннон В. и Розенблют А. Повышение чувствительности денервированных структур. М., 1951.

Ливанов М. Н. Мед. радиол., 1956, 1, 19—27.

Ливанов М. Н. Тр. Всесоюзн. конф. по медицинской радиологии. Медгиз, 1957. 17—22.

Ливанов М. Н. В кн.: Радиология и радиационная медицина. Тр. 2-й международной конференции по мирному использованию атомной энергии в Женеве, 1958 г., М., 1959, 74—94.

Майоров Ф. П., Неменов М. И. и Васильева Л. С. В сб.: Юбилейная сессия, посвящ. 100-летию со дня рождения И. П. Павлова. М., 1949, 85.

Маслова А. Ф. Мед. радиол., 1959, 12, 36—41.

Орбели Л. А. Изв. ин-та им. Лесгафта, 1923, 6, 187.

Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Л., 1938.

Орбели Л. А. Вопросы высшей нервной деятельности. М. — Л., 1949.

Павлов И. П. Полн. собр. соч., т. I, III, IV. М. — Л., 1951.

Павлов Б. В. Тез. докладов 17-го совещания по проблемам высшей нервной деятельности. М. — Л., 1956, 91.

Шевелева В. С. Физиол. журн. СССР, 1958, 9, 882—889.

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛЮКОЗИДОВ И ИХ АГЛЮКОНОВ НА СИНОКАРОТИДНЫЕ ХИМИОРЕЦЕПТОРЫ

С. Н. Асратян

Отдел фармакологии (зав. отделом — действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

Известно, что в резорбтивном действии многих фармакологических веществ на центральную нервную систему имеет место не только прямое влияние на центр, но и на рефлексы, возникающие с химиорецепторов. Среди изученных интерорецепторов наибольшей чувствительностью к химическим агентам обладают каротидные клубочки.

Изучению природы биохимических и фармакологических процессов, лежащих в основе интерорецепции каротидных клубочков, посвящены многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов.

Литературы, посвященной изучению действия сердечных глюкозидов на синокаротидные химиорецепторы, очень мало. Работ же о действии аглюконов на синокаротидные химиорецепторы мы не встретили вовсе.

Некоторые исследователи считают, что в механизме действия сердечных глюкозидов на организм определенное место занимает синокаротидная зона. Такого взгляда придерживается Хейманс и др. (Heymans et all., 1932), в обобщающей работе которого подчеркивается значение синокаротидной зоны в механизме действия глюкозида дигиталиса. По Мейеру и Готлибу (1941), возбуждение центра блуждающего нерва под влиянием терапевтических доз наперстянки отчасти зависит от рефлекторного влияния с каротидного синуса. Некоторые авторы пришли к выводу, что брадикардия при токсическом действии наперстянки осуществляется рефлекторным путем с участием синокаротидной зоны. Напротив, Аболон и Нильс (Abolon, Niels, 1938) не наблюдали стимулирующего действия наперстянки на химиорецепторы каротидного клубочка. Г. А. Петровский (1956) отмечает, что в опытах с денервацией каротидных синусов наблюдается значительно ослабленная реакция организма в ответ на введение наперстянки. Н. В. Гамбашидзе (1953) установил, что перфузия каротидного синуса растворами адонизида вызывает рефлекторно-прессорную реакцию кровяного давления. С. Н. Асратян (1954) показал, что экстракты из ластовиевых растений

вызывают рефлекторное изменение кровяного давления при перфузии изолированного каротидного синуса.

Исходя из вышеизложенного, мы поставили перед собой задачу сравнительного изучения влияния сердечных глюкозидов и их аглюконов на химиорецепторы каротидных синусов.

В опытах применялись глюкозид строфантин и аглюконы строфантидин и эризимидин. Методика заключалась в перфузии изолированного синуса по Моисееву—Геймансу—Аничкову растворами испытуемых препаратов. Опыты ставили на децеребрированных кошках. Перфузия синуса осуществлялась рингер-локковской жидкостью с добавлением к ней исследуемых препаратов. Перед началом перфузии испытуе-

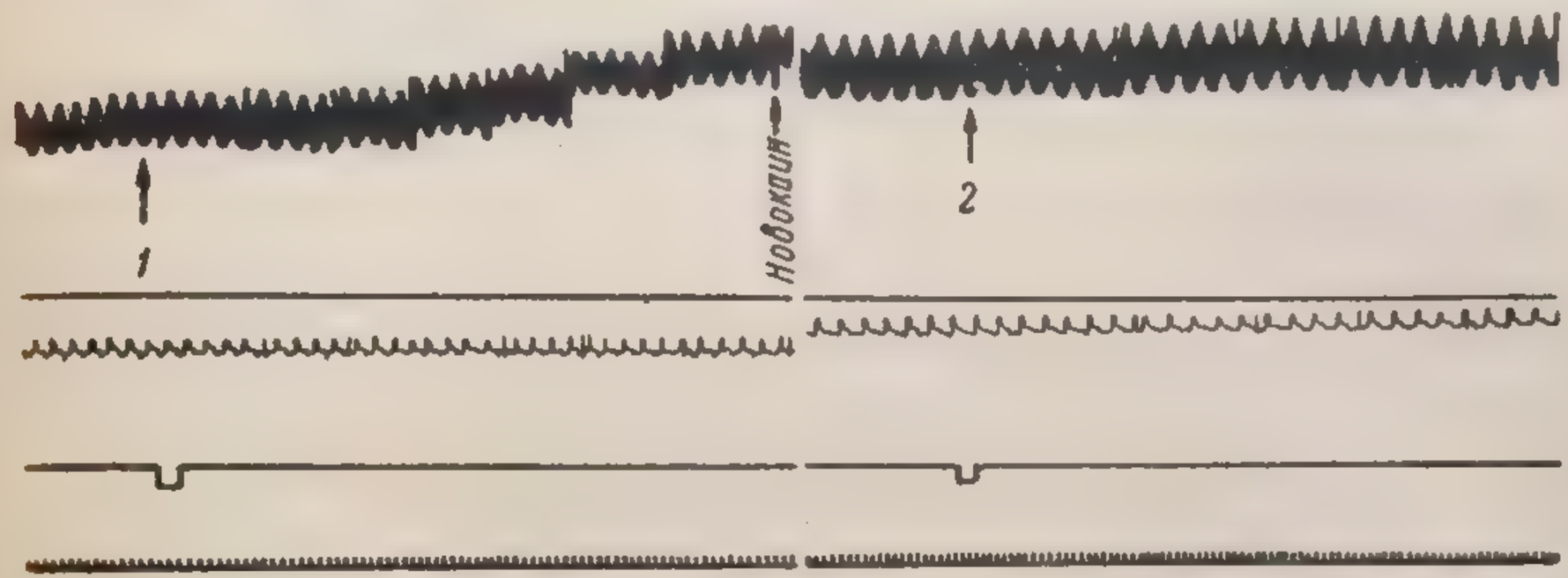


Рис. 1. Отсутствие рефлекторного изменения кровяного давления при введении строфантидина после новокаинизации каротидного клубочка.

1 — реакция при введении строфантидина в норме; *2* — то же после новокаинизации каротидного клубочка.

мых растворов проверялась возбудимость химиорецепторов изолированного синуса, для чего в ток питательной жидкости вводились ацетилхолин или цианид натрия. Показателями действия веществ на химиорецепторы каротидных синусов служили рефлекторные изменения кровяного давления и дыхания.

Влияние глюкозида строфантина на синокаротидные химиорецепторы. Было поставлено 25 опытов. Перфузия каротидного синуса осуществлялась растворами строфантина: 1 : 1 000 000, 1 : 100 000, 1 : 50 000, 1 : 20 000 и 1 : 10 000. Установлено, что минимальной активной концентрацией строфантина является 1 : 100 000 — 1 : 50 000, при этом в большинстве случаев отмечалось лишь незначительное изменение кровяного давления. Наиболее отчетливый эффект наблюдался при введении строфантина в разведении 1 : 10 000. В этом случае отмечалось небольшое повышение артериального давления и в отдельных случаях — незначительное увеличение амплитуды сердечных сокращений. Изменений со стороны дыхания при этом не наблюдалось.

В контрольных опытах после выключения химиорецепторов каротидного клубочка 2%-ным новокаином активные концентрации строфантина не вызывали рефлекторной реакции кровяного давления (рис. 1).

Полученные данные позволяют полагать, что в механизме действия сердечных глюкозидов участвуют рефлексы, возникающие с химиорецепторов синокаротидных зон. Таким образом, мы подтвердили данные Гейманса и других авторов об участии синокаротидных зон в механизме действия сердечных глюкозидов.

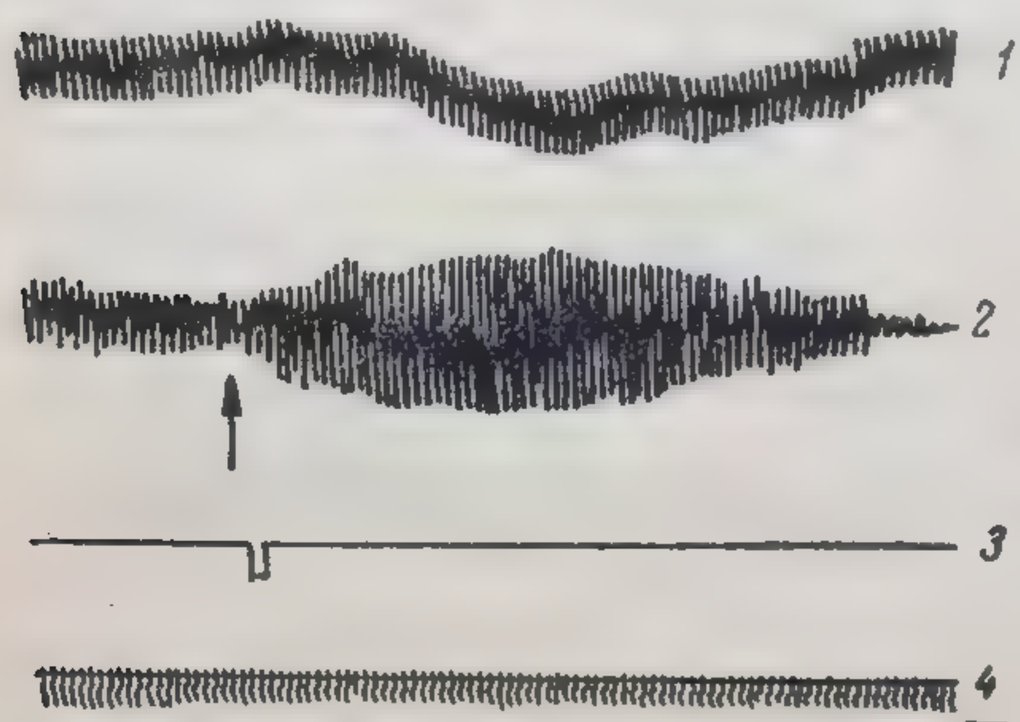


Рис. 2. Влияние больших концентраций строфантидина на химиорецепторы каротидного клубочка.

1 — дыхание; *2* — кровяное давление; *3* — отметка перфузии раствором аглюкона; *4* — отметка времени 5 *сек*; стрелка — перфузия каротидного клубочка раствором аглюкона строфантидина (1 : 200 000).

Далее мы приступили к выяснению действия аглюконов сердечных глюкозидов на химиорецепторы изолированного каротидного синуса, что до настоящего времени никем не изучалось.

Влияние аглюконов строфантидина и эризимидина на химиорецепторы каротидных синусов. Поставлен 21 опыт на кошках. Аглюконы вводились в концентрациях 1 : 10 000—1:2 000 000.

Было установлено, что слабые растворы строфантидина и эризимидина (1 : 1 000 000 — 1 : 2 000 000) не оказывают действия на рецепторы каротидного синуса. При длительном (несколько минут) пропускании через изолированный каротидный синус сравнительно крепких растворов аглюконов (1 : 10 000—1 : 500 000) наблюдалось небольшое снижение кровяного давления и выраженное рефлекторное возбуждение дыхания, за которым следовало его угнетение (рис. 2).

Угнетение чувствительности химиорецепторов каротидного клубочка носило обратимый характер.

После промывания каротидного синуса питательной жидкостью дыхание восстанавливалось полностью.

При повторном воздействии на химиорецепторы каротидного клубочка растворами аглюконов наступало заметное снижение чувствительности рецепторов синокаротидной зоны не только к аглюконам, но и к цианидам, оно носило обратимый характер.

Полученные нами данные позволяют полагать, что в механизме действия сердечных глюкозидов и их аглюконов участвуют рефлексы с химиорецепторов синокаротидных рефлексогенных зон.

ЛИТЕРАТУРА

Асратян С. Н. Фармакол. и токсикол., 1954, 18, 6, 18—21.

Гамбашидзе Н. В. Тр. Ин-та клин. и экспер. кардиологии АН Груз. ССР, 1953, 2, 511—517.

Мейер Г. и Готлиб Р. В кн.: Экспериментальная фармакология как основа лекарственного лечения. Под ред. проф. А. А. Лихачева, т. I, Л., 1941, 462.

Петровский Г. А. Клиническая фармакология. Киев, 1956, 207.

Abolon N., Niels A. Scand. Arch. Physiol., 1938, 78, 1.

Heymans C., Jean J., Bouckaert L., Regniers P. Arch. int. Pharmacodyn., 1932, 44, 31.

О КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ РЕЗЕРПИНА С ГЕКСОНИЕМ И ДИГИДРОЭРГОТОКСИНОМ

П. И. Безрук, Г. В. Оболенцева, Я. И. Хаджай

Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (директор института — проф. М. А. Ангарская)

В медицинской практике установлено, что при многих заболеваниях сочетанное действие лекарственных веществ вызывает более благоприятный терапевтический эффект, чем применение одного из ингредиентов. В частности, в экспериментальных исследованиях в лабораториях С. В. Аничкова, В. В. Закусова, М. А. Ангарской было показано преимущество комбинированных препаратов перед отдельными веществами, входящими в их состав. Оказалось, что при комбинировании можно получить потенцирование действия, а в некоторых случаях — устранение или уменьшение нежелательных побочных явлений.

Продолжая работы в этом направлении, мы считали целесообразным провести изучение комбинированных препаратов — резерпина с дигидроэрготоксином (реэргин) и резерпина с гексонием (регексон).

При подборе лекарственных препаратов были учтены литературные данные, указывающие, что в настоящее время более широко при гипертонической болезни применяются резерпин, гексоний и дигидроэрготоксин. Кроме того, эти препараты обладают разным механизмом действия и каждый из них имеет ряд недостатков, которые могут быть устранены при их комбинации.

На комбинации резерпина с гексонием мы остановились на основании многочисленных клинических данных, говоривших о том, что совместное применение резерпина с гексонием дает хороший терапевтический эффект даже в тяжелых случаях течения гипертонической болезни и позволяет использовать гексоний в значительно меньших дозах, ослабляя возможность проявления побочных явлений.

В настоящей работе представлены данные о гипотензивной активности комбинированных препаратов, их токсичности и влиянии на рефлекторные реакции, принимающие участие в регуляции кровяного давления.

Для решения интересующих вопросов были поставлены две серии опытов. В первой серии изучали сочетанное действие резерпина с дигидроэрготоксином, во второй — резерпина с гексонием. В первой комбинации соотношение между отдельными препаратами составляло 1 : 5, во второй — 1 : 10.

Исследования проводили в острых опытах на кошках, находившихся под нембуталовым наркозом. Испытываемые препараты, начиная от пороговых доз, вводили внутривенно. Через каждые последующие 30 *мин* исследуемый препарат вводили в удвоенной дозе, и так вплоть до гибели животных. После каждого введения препарата через 5 и 10 *мин* определяли величину гипотензивного эффекта и состояние прессорного каротидного рефлекса (путем зажатия сонных артерий на 20 *сек*) и депрессорной ортостатической реакции (при переводе животного из горизонтального в вертикальное положение).

Влияние комбинированных препаратов на кровяное давление. Результаты первой серии опытов показали, что совместное введение резерпина с дигидроэрготоксином в пороговых дозах вызывает выраженное понижение кровяного давления. При последующих введениях комбинированного препарата гипотензивный эффект развивается значительно сильнее, чем при действии в соответствующих дозах одного резерпина или дигидроэрготоксина.

Во второй серии опытов, где изучалось совместное действие резерпина с гексонием, нам, наряду с более выраженным по сравнению с резерпином гипотензивным действием, удалось уловить и другую особенность регексона, отличающую его от гексония. При действии регексона наблюдается прямая зависимость гипотензивного эффекта от количества введенного вещества (с увеличением дозы увеличивается и гипотензивный эффект). При введении гексония в малых дозах гипотензивный эффект вначале выражен сильнее, чем при последующих введениях препарата в значительно больших дозах.

Для количественного определения эффективности комбинированных препаратов мы графическим методом определяли ED_{30} (эффективную дозу, вызывающую понижение кровяного давления на 30%) для комбинированных препаратов и отдельных веществ, входящих в их состав (таблица).

Значение ED_{30} резерпина, гексония и дигидроэрготоксина, отдельно и в комбинациях

Название препарата	Значение ED_{30} отдельных препаратов, *мг/кг*	Значение ED_{30} в комбинации, *мг/кг*	Изменения ED_{30}, %
Резерпин	0,36±0,06	0,16±0,01	55
Дигидроэрготоксин	1,2±0,07	0,83±0,06	30
Резерпин	0,36±0,06	0,13±0,002	64
Гексоний	1,8±0,08	1,28±0,06	28

Из таблицы видно, что значение ED_{30} как в первой, так и во второй комбинации значительно меньше ED_{30} отдельных препаратов, входящих в данный состав. Следовательно, один и тот же эффект в комбинации достигается меньшими дозами, чем одним резерпином, дигидроэрготоксином или гексонием.

Для определения степени повышения активности комбинированных препаратов мы сравнили содержание ED_{30} в одинаковых весовых частях комбинированных препаратов и суммы отдельно взятых компонентов, входящих в их состав.

При сопоставлении полученных результатов установлено, что активность реэргина повысилась на 81%, регексона — на 84%. Активность суммы этих компонентов, по-видимому, связана с потенцированием действия резерпина, обусловленным добавочным влиянием дигидроэрготоксина или гексония на другие звенья, принимающие участие в регуляции кровообращения.

По современным представлениям резерпин оказывает гипотензивное действие путем влияния на центральные аппараты, находящиеся в гипоталамической области.

Согласно литературным данным гипотензивный эффект под влиянием дигидроэрготоксина обусловлен влиянием на сосудодвигательные центры в продолговатом мозгу, а также блокадой передачи периферических симпатических импульсов. Во втором комбинированном препарате гипотензивный эффект резерпина усиливается ганглиоблокирующим действием гексония и угнетающим влиянием его (согласно данным П. П. Денисенко) на сосудодвигательный центр.

Влияние комбинированных препаратов на прессорный каротидный рефлекс. Сочетанное применение резерпина и дигидроэрготоксина оказывает более выраженное угнетающее действие на прессорный каротидный рефлекс, чем отдельно резерпин и дигидроэрготоксин.

Результаты средних данных опытов этой серии показали, что при первом введении комбинированного препарата, т. е. при введении его в малых дозах, гипертензивная реакция на зажатие общих сонных артерий полностью отсутствует, тогда как аналогичный эффект при применении одного дигидроэрготоксина был достигнут от дозы в 16 раз большей (после 5-го введения). Резерпин в отличие от комбинированного препарата даже в больших дозах не вызывает полного исчезновения гипертензивной реакции. Резкое угнетение прессорного каротидного рефлекса под влиянием комбинированного препарата можно объяснить сочетанным действием резерпина и дигидроэрготоксина на центральные аппараты кровообращения.

Согласно данным ряда авторов резерпин угнетает сосудистые реакции в ответ на прямое раздражение гипоталамической области, угнетение прессорного рефлекса под влиянием дигидроэрготоксина можно объяснить торможением сосудосуживающего центра или стимуляцией сосудорасширяющего, учитывая, что в обычных условиях гипертензивный рефлекс проявляется при повышении тонуса сосудосуживающего центра.

Совместное действие резерпина с гексонием не сказалось на реакции прессорного каротидного рефлекса. Небольшое угнетение прессорного каротидного рефлекса под влиянием комбинированного препарата было выражено примерно в такой же степени, как и при действии одного резерпина или гексония.

Влияние комбинированных препаратов на депрессорную ортостатическую реакцию. Резерпин, дигидроэрготоксин и гексоний при внутривенном введении у кошек вызывают усиление депрессорной ортостатической реакции. Этот эффект в большей степени выражен при действии гексония. Сочетанное действие резерпина с дигидроэрготоксином не усилило этой реакции. Под влиянием реэргина увеличение депрессорной ортостатической реакции было таким же (до 15%), как и при действии резерпина или дигидроэрготоксина. В отличие от резерпина и гексония при введении регексона не наблюдалось увеличения депрессорной реакции, а наоборот, отмечалось некоторое ее уменьшение.

Для суждения о токсичности комбинированных препаратов мы сопоставляли количество смертельных доз, находящихся в одинаковых весовых частях (1 *г*) комбинированных препаратов с суммой смертельных доз отдельных веществ, входящих в их состав. Полученные данные показали, что реэргин на 40%, а регексон на 42% менее токсичны по сравнению с суммарной токсичностью их ингредиентов.

Приведенные экспериментальные данные показывают, что комбинированные препараты имеют ряд преимуществ перед отдельными веществами, входящими в их состав. Комбинированные препараты обладают более выраженным гипотензивным действием и меньшей токсичностью. Кроме того, резерпин с дигидроэрготоксином в отличие от своих компонентов угнетают прессорный каротидный рефлекс, а резерпин с гексонием уменьшают депрессорную ортостатическую реакцию.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ХИМИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКОВ

С. С. Крылов

В 1936 г. независимо друг от друга коллективом сотрудников, возглавляемым С. В. Аничковым (С. В. Аничков, В. В. Закусов, А. И. Кузнецов и Н. С. Поляков), и коллективом во главе с Геймансом (Heymans, Bouckaert, Farbera a. Hsu) были сообщены данные о весьма высокой чувствительности каротидных клубочков (гломусов) к ацетилхолину. Эти работы послужили отправной точкой для целого ряда исследований (см. обзоры: С. В. Аничков, 1951, 1953 и Heymans a. Neil, 1958), которые развивались по двум разным направлениям и привели в итоге к весьма различным заключениям. Одно из них выразилось в виде «ацетилхолиновой» гипотезы о функционировании каротидных химиорецепторов, второе привело к представлению о холинореактивных системах каротидного клубочка.

Первое направление нашло поддержку главным образом у шведских исследователей, второе развивалось под руководством С. В. Аничкова.

В 1938 г. Швейтцер и Райт (Schweitzer a. Wright) показали, что антихолинэстеразные соединения усиливают возбуждающее действие ацетилхолина на каротидный клубочек. Это позволило им высказать предположение, что ацетилхолин может выделяться в гломусе и выполнять роль медиатора в нем. Это воззрение нашло широкую поддержку у шведских исследователей, которые, начиная с 1939 г. (Еулер, Лильестранд и Цоттерман — Euler, Liljestrand a. Zotterman, 1939) выполнили ряд работ (Euler et al., 1941; Liljestrand, 1951 а, б; Яриш и др.— Jarisch et al., 1952; Ландгрен и др.— Landgren et al., 1952, 1954; Liljestrand a. Zotterman, 1954) и в результате пришли к окончательному заключению (Лильестранд, 1954) о том, что возбуждение в гломусе осуществляется с помощью ацетилхолина (или подобного ему вещества); последний освобождается в клубочке при различных воздействиях и возбуждает в итоге окончания синусного нерва в нем. Нервные окончания при этом выполняют роль «функциональных» синапсов.

Таким образом, была сформулирована «ацетилхолиновая» гипотеза о процессе возникновения возбуждения в каротидных клубочках.

Иной взгляд на ацетилхолиновое возбуждение гломуса был развит в работах, выполненных под руководством С. В. Аничкова. В этих работах было показано, что после воздействия на каротидные химиорецепторы кураре (С. В. Аничков, 1947), тетраэтиламмонием (З. И. Веденеева, 1951), гексаметонием (П. П. Денисенко, 1958) устраняется (полностью предупреждается) возбуждающее действие на клубочек ацетилхолина и других подобно ему действующих на вегетативные ганглии веществ. При этом сохраняется возбуждающее действие аноксических ядов.

С другой стороны, С. Н. Асратян (1938), сопоставляя чувствительность химиорецепторов гломуса к различным возбуждающим вегетативные ганглии веществам с чувствительностью к тем же веществам мозгового слоя надпочечника, установил, что гломус и надпочечник проявили одинаковую реактивность к этим веществам. Эти данные позволили С. В. Аничкову (1951, 1953) еще раз подчеркнуть высказанное им ранее (1936) предположение о том, что в каротидном клубочке имеются холинореактивные системы, которые достались клубочку «по наследству» (в результате их «нервного» происхождения).

Возбуждение каротидных клубочков под влиянием ацетилхолина и возбуждающих вегетативные ганглии веществ и выраженное действие на них ганглиоблокирующих соединений, а также весьма низкая чувствительность этих рецепторов к атропину (С. Н. Асратян, 1938; Н. Г. Поляков-Станевич, 1938) позволили отнести холинореактивные системы гломусов к Н-холинорецепторам (С. В. Аничков и М. А. Гребенкина, 1946). Этому представлению соответствуют и данные Филиппо (Philippot, 1937), который показал, что каротидный клубочек возбуждается только теми сложными эфирами холина, которые подобно никотину возбуждают Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев.

Блокада холинорецепторов каротидных клубочков с помощью ганглиоблокирующих соединений и отсутствие при этом изменений в способности клубочков отвечать возбуждением на аноксические воздействия позволили С. В. Аничкову отрицать[1] «ацетилхолиновую» гипотезу возникновения процесса возбуждения гломуса. В то же время анализ ацетилхолинового возбуждения каротидного клубочка привел С. В. Аничкова к представлению о наличии в гломусе холинорецепторов, которые ответственны лишь за ацетилхолиновое возбуждение клубочка.

Таким образом, ацетилхолиновое возбуждение каротидного клубочка приобрело в представлении шведских (и других, поддерживающих «ацетилхолиновую» гипотезу о процессе возбуждения гломуса) исследователей универсальный характер; это означает, что любое

---

[1] По этой же в основном причине «ацетилхолиновая» гипотеза не нашла поддержки в работах Мо, Капо и Перальта (Moe, Capo a. Peralta, 1948) и Дуглас (Douglas, 1952, 1954), а также в монографии Гейманса и Нейла — Heymans a. Neil, 1948. Кроме того, «ацетилхолиновая» гипотеза не получила поддержки и в опытах Фернандец (Fernandez, 1949), в которых было показано, что под влиянием сильного антихолинэстеразного соединения усиливались ответы гломуса на ацетилхолин, а реакция на аноксический яд (сульфид натрия) не изменялась.

воздействие на каротидный клубочек, которое завершается в итоге возникновением возбуждения в нем, осуществляется через ацетилхолин. Последний выделяется химиорецепторными клетками и выполняет роль медиатора между клетками клубочка и окончаниями синусного нерва в нем.

С. В. Аничков же отвел ацетилхолиновому возбуждению клубочка весьма скромное и далеко не главное место, рассматривая его лишь как результат эмбриологического родства гломусных и ганглионарных клеток. Вероятность участия ацетилхолина в осуществлении процесса «химиорецепции» (процесса возбуждения каротидного клубочка) С. В. Аничков (1951, 1953) отрицает нацело.

Наряду с ацетилхолиновым возбуждением каротидных клубочков большое внимание исследователей привлекло кислотное и особенно гипоксическое возбуждение каротидного химиорецепторного прибора. И основные спорные вопросы в характеристике возбуждения гломуса возникли именно о механизме его гипоксического возбуждения и частично возбуждения, возникающего в гломусе при сдвиге pH в его клетках в кислую сторону.

Кислотное возбуждение каротидного клубочка, т. е. способность клубочка отвечать возбуждением на «кислые» условия среды, независимо от причины, вызвавшей такие изменения pH в клетках гломуса, является бесспорным (см., например, последнюю монографию Геймана и Нейла, 1958). Это свойство каротидного химиорецепторного прибора и позволило разработать «кислотную» гипотезу о процессе возбуждения гломуса, которая в окончательном виде была сформулирована Винтерштейном (Winterstein, 1955, 1956). Суть ее заключается в том, что каротидные химиорецепторы возбуждаются не растворенным в крови углекислым газом, а водородными ионами, возникающими в процессе взаимодействия CO_2 с водой. Открытие этого факта, а также данные Уиндер (Winder, 1937) показали, что после выключения гликолиза с помощью монойодацетата углекислота продолжает вызывать возбуждения гломуса, позволили Винтерштейну рассматривать кислотное (с помощью водородных ионов) возбуждение каротидных клубочков как универсальный механизм процесса их возбуждения.

Разбирая вопрос об интимном механизме процесса возбуждения каротидных клубочков, М. Л. Беленький, будучи в то время сотрудником кафедры фармакологии, возглавляемой С. В. Аничковым, не смог согласиться с положениями «ацетилхолиновой» и «кислотной» гипотез. Первая отвергалась на основании данных о действии на клубочек антихолинэстеразных и ганглиоблокирующих соединений, вторая («кислотная») не давала возможности понять ацетилхолиновое возбуждение гломуса, а также возбуждающее действие на клубочек монойодацетата. Кроме того, с позиций или «ацетилхолиновой» или «кислотной» гипотез было очень трудно понять возбуждающее действие на клубочек многих весьма разнообразных веществ. Все это заставило М. Л. Беленького заново пересмотреть процесс возбуждения каротидного химиорецепторного прибора, особенно в отношении гипоксического возбуждения каротидного клубочка. В результате этой

работы М. Л. Беленький (1951, 1952) пришел к выводу, что возникновению возбуждения в каротидных клубочках непременно должно предшествовать нормальное протекание углеводного обмена в его клетках, ибо последствием любого нарушения какого-либо звена в обмене углеводов в клубочке является сначала возбуждение, а затем утрата способности клубочка отвечать возбуждением на какие-либо воздействия. Кроме того, М. Л. Беленький подчеркнул, что для обеспечения процесса возбуждения в клубочке необходима энергия, источником которой может быть аденозинтрифосфорная кислота.

Принимая во внимание данные о динамике мышечного сокращения, согласно которым аденозинтрифосфорная кислота не только обеспечивает энергией процесс сокращения мышцы, но и непосредственно в нем участвует, М. Л. Беленький предположил, что и в каротидном клубочке обмен богатых энергией соединений, в частности АТФ, не только обеспечивает энергией процесс возбуждения каротидных химиорецепторов, но (обмен АТФ) непосредственно связан с возникновением этого процесса. В поддержку этого предположения М. Л. Беленький привел ряд экспериментальных данных, в которых показал, что все вещества, способные нарушать процесс синтеза богатых энергией соединений (фосфорилирования), вызывают возбуждение каротидных химиорецепторов). Это позволило ему развить оригинальное представление о процессе возбуждения каротидного химиорецепторного прибора. Согласно этому представлению возбуждение каротидных химиорецепторов «является результатом отрицательного смещения энергетического баланса в рецепторных клетках каротидного клубочка», т. е. процесс возбуждения начинается лишь тогда, когда в клетках гломуса начнет преобладать распад макроэргических соединений над их ресинтезом.

Учитывая данные В. А. Белицер и Е. Т. Цибаковой (1949) о том, что при ацидозе может нарушаться синтез АТФ, а также данные Дейч и Рапер (Deutsch a. Raper, 1936, 1938), Брок и сотр. (Brock at al., 1943), согласно которым и ацетилхолин может вызывать отрицательное смещение тканевого энергетического баланса, М. Л. Беленький пришел к заключению, что представление об отрицательном энергетическом балансе как о непосредственной причине возникновения возбуждения в каротидном клубочке является универсальным и удовлетворительно объясняет механизм действия всех наиболее типичных раздражителей химиорецепторов.

Таким образом, к началу пятидесятых годов сложились три основных представления о процессе возбуждения каротидных клубочков: «ацетилхолиновая», «кислотная» и «энергетическая»[1] гипотезы. В каждой из гипотез было развито оригинальное (присущее данной гипотезе) представление о механизме возникновения возбуждения окончаний синусного нерва в гломусе. При этом важно подчеркнуть, что для каждой гипотезы этот механизм является универсальными или (что то же)

[1] Для краткости гипотезу М. Л. Беленького в дальнейшем я буду называть «энергетической».

единственно возможным процессом, ответственным за возникновение возбуждения в каротидном клубочке. В то же время сами гипотезы принципиально отличаются друг от друга именно по этому механизму. Тем не менее с позиции «энергетической» гипотезы все же удалось объяснить все накопившиеся к началу пятидесятых годов данные о возбуждении каротидных химиорецепторов. Однако в 1953 г. в отделе фармакологии ИЭМ В. Г. Старцевым при исследовании рефлексов с каротидных химиорецепторов на органы пищеварительного тракта были получены новые данные, которые не представлялось возможным объяснить с позиций любой из известных гипотез. В. Г. Старцев показал, что при воздействии цианидом на каротидные химиорецепторы наблюдалось рефлекторное торможение сокращений тонкого кишечника, а при действии цитизина на клубочек возникало возбуждение кишки.

Эти, поначалу непонятные, результаты В. Г. Старцева, а также некоторые неясности ацетилхолинового, кислотного и гипоксического возбуждения каротидных клубочков привели к необходимости заново провести тщательный анализ процесса возбуждения гломуса.

Прежде всего было необходимо обратиться к методической стороне вопроса. В процессе этой работы удалось разработать метод перфузии полностью отделенного от организма животного каротидного синуса и клубочка (С. Крылов, 1956), в результате чего каротидный клубочек был поставлен в хорошие условия снабжения его питающей жидкостью и устранены многие помехи, наблюдаемые при регистрации токов действия синусного нерва в условиях перфузии каротидного синуса по общепринятой методике.

С помощью этого методического приема были подтверждены многие факты и получены новые данные об ацетилхолиновом, кислотном и гипоксическом возбуждении каротидных клубочков.

Ацетилхолиновое и кислотное возбуждение гломуса. В ответ на введение ацетилхолина в ток питающего раствора, пропускаемого через изолированный препарат синусной рефлексогенной зоны, сразу же (мгновенно) после введения наступает сильное возбуждение в гломусе. Токи действия синусного нерва в этот момент резко учащаются и возрастают по амплитуде. Возбуждение длится несколько секунд и сразу же прекращается. Точно такое же изменение токов действия синусного нерва наступает и в ответ на однократное введение никотина, цитизина и лобелина.

После однократного введения молочной кислоты в ток пропускаемого через полностью изолированный препарат синусной рефлексогенной зоны раствора Рингера мгновенно (сразу вслед за введением) наступает увеличение амплитуды и учащение токов действия синусного нерва. Эти изменения токов действия синусного нерва длятся несколько секунд и быстро заканчиваются. В целом кислотное возбуждение гломуса весьма напоминает действие ацетилхолина на каротидный клубочек.

При длительном действии на клубочек ацетилхолина и подобных ему по действию на вегетативные ганглии веществ (никотина, цитизина) наблюдаются некоторые различия. Ацетилхолиновое возбужде-

ние продолжается весьма длительное время (например, даже при пропускании через препарат раствора ацетилхолина в концентрации 1 : 10 000 усиление токов действия синусного нерва наблюдается более чем 10 *мин*).

Возбуждение в клубочке, вызванное никотином или цитизином в концентрации $1 \cdot 10^{-5} - 4 \cdot 10^{-5}$, длится около 4 *мин*, а затем прекращается. Если на этом фоне подействовать на клубочек ацетилхолином, то никаких изменений электрической активности синусного нерва не наступает. Если же на фоне длительного пропускания никотина или цитизина через препарат синусной рефлексогенной зоны подействовать на гломус аноксическим ядом (цианидом) или ядом, нарушающим дыхательное фосфорилирование (динитрофенолом), то возникает такое же усиление токов действия синусного нерва, какое возникает под влиянием цианида или 2,4-динитрофенола на «чистом» препарате (т. е. в отсутствие никотина или цитизина). Точно такое же влияние на гломус, как и никотин или цитизин во второй фазе их действия, оказывают вещества, блокирующие различные Н-холинорецепторы, такие как тетраэтиламмоний (ТЭА), гексоний, кураре, парамион. Блокаторы Н-холинорецепторов полностью предупреждают ацетилхолиновое возбуждение химиорецепторного устройства гломусов и вовсе не влияют на аноксическое (или гипоксическое) возбуждение клубочка.

Влияние на гломус диизопропилфторфосфата. В отличие от предыдущих опытов эксперименты этой части были выполнены на кошках, у которых производилась перфузия каротидного синуса по общепринятой методике Гейманса — Аничкова. В этих опытах синусный нерв оставался соединенным с центральной нервной системой и суждение о состоянии химиорецепторного прибора производилось на основании изменений дыхания животного. В этих опытах было установлено, что сам диизопропилфторфосфат (ДФФ) не вызывал никаких изменений дыхания, но после введения ДФФ отчетливо усиливалась ответная реакция на ацетилхолин. Реакция же дыхания на цианид натрия после воздействия на гломус ДФФ совершенно не изменялась. Из этих экспериментов следует, что под влиянием ингибиторов холинэстеразы усиливается реакция каротидного клубочка на ацетилхолин и сохраняется без каких-либо изменений на аноксический яд (цианид натрия).

Влияние на каротидный клубочек цианида натрия и 2,4 динитрофенола. При исследовании гипоксического возбуждения каротидных химиорецепторов [1], например при действии на гломус цианидом натрия, было обнаружено, что оно весьма сходно с возбуждающим действием на клубочек 2,4-динитрофенола — одного из веществ, нарушающих дыхательное фосфорилирование. В то же время возбуждение гломуса, вызванное цианидом натрия или динитрофенолом, существенно отличается от возбуждения каротидного клубочка, вызванного ацетилхолином или молочной кислотой.

---

[1] По методу С. С. Крылова (1956).

После однократного введения цианида или динитрофенола в ток протекающего через клубочек раствора Рингера возбуждение химиорецепторного прибора наступает не сразу, как, например, после введения ацетилхолина или молочной кислоты, а спустя несколько секунд (10—15) и продолжается весьма долго (около 2 *мин*).

При длительном же действии цианида или динитрофенола на клубочек (при пропускании через гломус растворов цианида или динитрофенола) возбуждение химиорецепторного прибора длится около 4 *мин*, а затем прекращается (синусный нерв в этот момент не проявляет усиленной электрической активности). Если на этом фоне подействовать на клубочек ацетилхолином (или молочной кислотой), то возникает усиление биотоков синусного нерва, характерное для возбуждения химиорецепторов. Если пропускание растворов цианида через препарат продолжается, то спустя 8—10 *мин* от начала пропускания каротидный клубочек перестает отвечать возбуждением на любые воздействия. В это время токи действия синусного нерва вовсе отсутствуют (т. е. исчезает и «фоновая» электрическая активность синусного нерва).

При сопоставлении возбуждения, возникающего в каротидном клубочке под влиянием ацетилхолина или молочной кислоты и возбуждения, вызываемого цианидом натрия или 2,4-динитрофенолом, можно видеть, что они (возбуждения) существенно отличаются друг от друга; это позволило предположить (С. Крылов, 1960), что в каротидном клубочке могут осуществляться два процесса, каждый из которых ответственен за свойственное ему возбуждение. Подтверждением этому предположению являются также наши данные о влиянии температуры на способность каротидного клубочка отвечать возбуждением на различные воздействия (С. Крылов, 1962).

При исследовании возбуждающего действия на каротидные химиорецепторы разных веществ при различной температуре каротидного клубочка в условиях перфузии изолированного препарата синусной рефлексогенной зоны раствором Рингера различной температуры (38—39°, 19—21° и 10—13°), установлено, что возбуждение химиорецепторов гломуса, вызываемое ацетилхолином и молочной кислотой, а также аденозинтрифосфорной кислотой, сохраняется при всех исследованных температурах, тогда как возбуждающее действие аноксических ядов (например, цианида натрия) и веществ, нарушающих дыхательное фосфорилирование (например, 2,4-динитрофенола), полностью исчезает уже при температуре около 20°.

Эти данные полностью подтверждают данные Нашат и Нейл (Nashat a. Neil, 1955), которые установили, что в условиях гипотермии организма при снижении температуры тела животных до 26° и особенно до 20° резко угнетается рефлекторная одышка, вызываемая недостатком кислорода во вдыхаемом воздухе или цианидом натрия. Вместе с тем наши данные показали, что при снижении температуры в равной степени подавляется как гипоксическое возбуждение гломуса, так и возбуждение, вызываемое веществами, нарушающими дыхательное фосфорилирование, при этом возбуждающее действие ацетилхолина, никотина и молочной кислоты существенно не страдает.

Учитывая все данные, приведенные в настоящей работе, можно видеть, что между возбуждением гломуса, возникающим при гипоксии (или под влиянием веществ, нарушающих процессы синтеза АТФ), и возбуждением, возникающим при действии на клубочек ацетилхолина и кислот, имеется существенное различие, что позволяет заключить, что в каротидных клубочках могут протекать, по крайней мере, два самостоятельных процесса, каждый из которых проявляется в виде возбуждения химиорецепторов и каждый из которых осуществляется по свойственному ему механизму.

Различия гипоксического возбуждения гломусов (и вообще при возбуждении гломусов, возникающем путем процессов, раскрытых М. Л. Беленьким в «энергетической» гипотезе) и возбуждения, возникающего в каротидных клубочках при сдвиге в них pH в кислую сторону или при действии на них ацетилхолина, выявляются не только с помощью фармакологического анализа (проведенного в настоящей работе), но их можно видеть и в различиях токов действия синусного нерва и в различиях некоторых рефлекторных реакций, сопровождающих возбуждение каротидных клубочков.

В 1958 г. в книге Гейманса и Нейла приведены результаты экспериментов одного из авторов книги (Нейла), которые показали, что при гипоксическом (при недостатке кислорода) возбуждении гломуса наступает усиление электрической активности части нервных волокон синусного нерва, в которых отсутствуют изменения при избытке CO_2 и, наоборот, в других нервных волокнах регистрируется возбуждение в ответ на CO_2 и в то же время отсутствуют изменения в ответ на недостаток кислорода в гломусе.

В 1953 г. В. Г. Старцев показал, что при воздействии цианидом на каротидный клубочек наблюдается рефлекторное торможение сокращений кишечника, тогда как действие цитизином на гломус сопровождается возбуждением кишки. Эти результаты были подтверждены мной (С. Крылов, 1960) в соответствующих опытах с ацетилхолином и цианидом натрия.

Таким образом, результаты опытов Нейла показали, что гипоксическое и кислотное возбуждение гломуса передается в центральную нервную систему по разным нервным проводникам, вместе с тем, согласно нашим результатам, весьма существенной особенностью гипоксического возбуждения гломусов является активация некоторых центральных тормозных процессов.

Учитывая все данные о гипоксическом, с одной стороны, возбуждении каротидных клубочков, а с другой — о кислотном и ацетилхолиновом их возбуждении, не представляется возможным поддержать какую-либо одну универсальную гипотезу о возбуждении каротидных клубочков как о едином процессе, осуществляющемся по единственно возможному механизму при любых условиях.

Как происходит возбуждение нервных окончаний синусного нерва при действии на клубочек ацетилхолина, а также при сдвиге pH в его клетках в кислую сторону — неизвестно. Включаются ли в этот процесс какие-либо элементы химиорецепторных клеток или это функция соот-

ветствующих (и специализированных) окончаний некоторых волокон синусного нерва — решат будущие исследования. Что же касается гипоксического возбуждения, то непосредственная причина возбуждения окончаний синусного нерва в этом случае также не известна. Несомненно, что при недостатке кислорода первоначально реагирующим звеном в химиорецепторных клетках клубочка являются геминные системы (цитохромная система) (С. В. Аничков, 1945, 1947, 1951), но не это является непосредственной причиной возбуждения соответствующих окончаний синусного нерва. Вероятно, следует согласиться с М. Л. Беленьким, что нарушение обмена в любом звене процессов, ответственных за «энергетическое» обеспечение тканей, может быть причиной возбуждения химиорецепторов, что в свою очередь показывает, что ни одно из этих звеньев не может выполнять роль специфического «рецептора». Каково же последнее звено, которое непосредственно ответственно за возбуждение при нарушении «энергетики» клеток гломуса,— остается пока неизвестным. В этом отношении можно лишь поддержать предположение М. Л. Беленького, что при гипоксическом возбуждении каротидного клубочка непосредственную причину возбуждения соответствующих окончаний синусного нерва скорее всего следует искать в связи с распадом богатых энергией соединений.

Заключая в целом настоящую работу, необходимо подчеркнуть, что предположение С. В. Аничкова (1947) о двух видах рецепторных устройств каротидных клубочков получило полное подтверждение и дальнейшее развитие.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков С. В. Бюлл. экспер. биол., 1945, 19, 4—5, 75.
Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 267.
Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 1951, 37, 28.
Аничков С. В. XIX Internat, physiolog. congr. Abstr. of communic., 1953, 170.
Аничков С. В. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 1, 3—7.
Аничков С. В. и Гребенкина М. А. Бюлл. экспер. биол., 1946, 22, 3, 28.
Аничков С. В., Закусов В. В., Кузнецов А. И. и Поляков Н. С. Физиол. журн. СССР, 1936, 19, 809.
Асратян С. Н. Физиол. журн. СССР, 1938а, 24, 932.
Асратян С. Н. Тр. ВМА им. Кирова, 1938б, 17, 229.
Беленький М. Л. Докл. АН СССР, 1951, 76, 2, 305.
Беленький М. Л. В кн.: Фармакологический анализ значения и механизма химической чувствительности рецепторов каротидного клубочка. Автореф. дисс., Л., 1952.
Белицер В. А. и Цыбакова Е. Т. Биохимия, 1939, 4, 5, 516.
Веденеева З. И. Физиол. журн. СССР, 1951, 37, 732.
Денисенко П. П. Влияние ганглиолитика гексония на вегетативные рефлексы. В кн.: Ганглиолитики и блокаторы нервно-мышечных синапсов. Л., ИЭМ АМН СССР, 1958, 21.
Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 1956, 42, 723.
Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 1960, 46, 429
Крылов С. С., Физиол. журн. СССР, 1962, 48, 9, 1071.
Поляков-Станевич Н. Г., Тр. ВМА им. Кирова, 1938, 1, 143.
Старцев В. Г. В кн.: Рефлексы с каротидных клубочков на пищеварительный тракт. Автореф. дисс., Л., ИЭМ АМН СССР, 1953.
Brock N., Druckrey H., Loch W. Biochem. Zschr., 1943, 313, 300.
Deutsch W., Raper H. F. J. Physiol., (Lond.), 1936, 87, 275.

Deutsch W., Raper H. F. J. Physiol. (Lond.), 1938, 92, 439.
Douglas W. W. J. Physiol., (Lond.), 1952, 118, 373.
Euler U. S., Liljestrand G., Zotterman Y. Scand. Arch. Physiol., 1939, 83, 132.
Euler U. S., Liljestrand G., Zotterman Y. Acta Physiol. Scand., 1941, 1, 383.
Fernandez A. Arçh. int. Pharmacodyn., 1949, 80, 82.
Gesell R., Hausen E. T. Am. J. Physiol., 1945, 144, 126.
Heymans C., Bouckaert J. J., Farbera S., Hsu F. J. Arch. int. Pharmacodyn., 1936, 54, 129.
Heymans C., Neil E. Reflexogenic areas of the cardio-vascular system, London, 1958.
Jarisch A., Landgren S., Neil E., Zotterman Y. Acta Physiol. Scand., 1952, 25, 195.
Landgren S., Liljestrand G., Zotterman Y. Acta Physiol. Scand., 1952, 26, 264.
Landgren S., Liljestrand G. a. Zotterman Y. Acta Physiol. Scand., 1954, 30 149.
Liljestrand G. Brit. med. J., 1951a, 2, 623.
Liljestrand G. Acta Physiol. Scand., 1951b, 24, 225.
Liljestrand G. Pharmacol. Rev., 1954, 6, 73.
Liljestrand G., Zotterman Y. Acta Physiol. Scand., 1954, 31, 203.
Moe G. K., Capo L. R., Peralta B. Am. J. Physiol., 1948, 153, 601.
Nashat F. S., Neil E. J. Physiol. (Lond.), 1955, 127, 59.
Philippot E. Arch. Int. Pharmacodyn., 1937, 57, 357.
Schweitzer A. a. Wright S. Quart. J. exp. Physiol., 1938, 28, 33.
Winder C. V. Am. J. Physiol., 1937, 118, 389.
Winterstein H. Ergebn. Physiol., 1955, 48, 328.
Winterstein H. New Engl. J. Med., 1956, 255, 216 (272, 331).

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Н. И. Кудряшова и Н. В. Хромов-Борисов

В настоящее время в значительно большей степени изучены процессы, происходящие в местах соединения нервных клеток и других синаптических образованиях, чем процессы, происходящие в самом нервном волокне.

Установлена роль химических медиаторов передачи нервного возбуждения в синапсах, а также роль ферментов, разрушающих эти медиаторы. Все это в значительной мере способствовало созданию теоретических представлений о механизме действия лекарственных веществ, затрудняющих или, наоборот, облегчающих передачу нервных импульсов через синаптическую щель.

Трудность выяснения механизма действия местных анестетиков заключается прежде всего в том, что до сих пор остается неизвестным, какие изменения происходят с веществом нервного волокна, когда по нему передается нервный импульс. Гудман и Гильман (Goodman, Gilman, 1955) по этому поводу пишут: «Механизм действия местных анестетиков невозможно установить до тех пор, пока не будет понят механизм передачи нервного импульса».

В последнее время достигнуты некоторые успехи в области изучения процесса передачи нервного импульса в клетке (Фатт, Кац — Fatt, Katz, 1951; Блок, Кумбс, Еселис — Block, Coumbs, Esales, 1952). Полученные данные относятся преимущественно к физическим и к физико-химическим изменениям, происходящим в нервной клетке (электрические потенциалы, ионная проницаемость мембран), но они ничего не говорят о химической стороне этого явления.

Найдено, что местные анестетики не изменяют потенциала покоя нервной клетки, а действуют на него стабилизирующим образом (Беннет, Чинбург — Beanett, Chinburg, 1946). Поэтому трудно допустить, что при действии местноанестезирующих веществ происходит изменение проницаемости мембран нервных клеток.

Обнаружено, что вещества, вызывающие местную анестезию, тормозят ферментные процессы, происходящие внутри аксона. На основании

этого высказывается предположение о химическом взаимодействии местноанестезирующих веществ с белками, принимающими участие в процессе передачи нервных импульсов (Ватс — Wats, 1949).

Известно, что действию местных анестетиков сначала подвергаются более тонкие чувствительные нервные волокна, а затем более толстые двигательные. Этот факт приводится как косвенное доказательство химического взаимодействия местных анестетиков с веществом нерва.

Однако высказываются и противоположные взгляды. Так, Р. Барлоу (1959) считает, что большое разнообразие химических соединений, обладающих местноанестезирующими свойствами, наводит на мысль о физико-химическом механизме их действия.

Действительно, предложено очень много разнообразных соединений, обладающих местноанестезирующим действием, которые относятся к различным классам органических соединений. Очень многие вещества, содержащие в своей молекуле ароматическое (бензольное или гетероциклическое) кольцо, соединенное цепочкой из 3—5 атомов с основной группой, могут явиться местными анестетиками.

Несомненно также, что физико-химические свойства этих соединений, такие как растворимость, основность, коэффициент распределения между водной и липоидной фазами, поверхностная активность и другие, играют большую роль: они определяют возможность и легкость перехода лекарственного вещества из водного раствора в нервную клетку.

Для проявления местноанестезирующего действия существенным является процесс выделения свободного основания из соли. Поэтому константа диссоциации местноанестезирующего вещества должна существенным образом влиять на степень его активности.

Предполагается, что свободное основание должно выделяться во внеклеточном пространстве. Проникнув сквозь клеточную мембрану внутрь клетки, оно образует катион, который соединяется с содержимым клетки и таким образом удаляется из внутриклеточной водной фазы (Краль, Келтч, Клоусс — Krahl, Keltch, Clows, 1940).

Из сказанного выше следует, что в настоящее время еще нет общепринятых взглядов на механизм действия местных анестетиков.

Предлагаемые различными авторами гипотезы (пока еще не подтвержденные прямыми доказательствами) могут быть разделены на две группы. Согласно физико-химическим гипотезам считается, что действие местных анестетиков сводится к их диффузии из водной фазы в нервную клетку, проникнув в которую, они изменяют ее физико-химические параметры, не вступая в химическое взаимодействие с веществом нервного волокна. Сторонники химических гипотез полагают, что местные анестетики, проникнув в нервную клетку, вступают в химическое взаимодействие с веществом нервного волокна, т. е. с белковыми макромолекулами, принимающими участие в процессе передачи нервных импульсов.

В первом случае местноанестезирующие свойства вещества должны определяться исключительно его физико-химическими свойствами, во втором случае должна проявляться также и структурная специфичность местных анестетиков.

Для того, чтобы проверить справедливость химических или физико-химических взглядов, в отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР в течение ряда лет проводилось сравнительное изучение различных соединений местноанестезирующего действия.

Исследование проводилось в следующих направлениях:

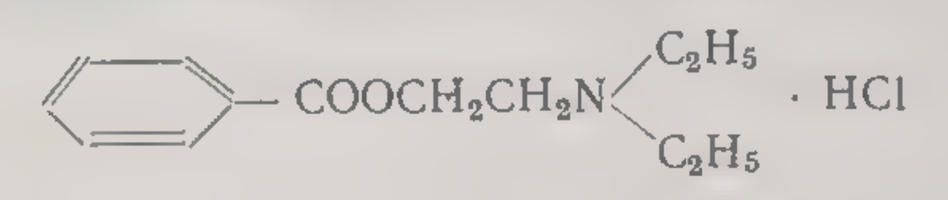
1. В ряду соединений, представляющих собой монозамещенные бензола, исследовалось влияние характера цепочки, соединяющей бензольное кольцо с диэтиламиногруппой, на местноанестезирующую активность.

2. В ряду ароматических амидов диалкиламиноуксусных кислот исследовалось влияние изменения ароматического кольца и характера третичной аминогруппы.

3. Исследовалось влияние удвоения молекулы местного анестетика на его фармакологическую активность.

4. Исследовалось влияние конфигурации оптических изомеров у асимметрических анестетиков.

Изменение характера цепочки, соединяющей бензольное кольцо с диэтиламиногруппой. В качестве исходного соединения был выбран «бенкаин» (I) (диэтиламиноэтиловый эфир бензойной кислоты), который по своему строению отличается от известного местного анестетика «новокаина» лишь отсутствием аминогруппы, находящейся в пара-положении бензольного кольца.



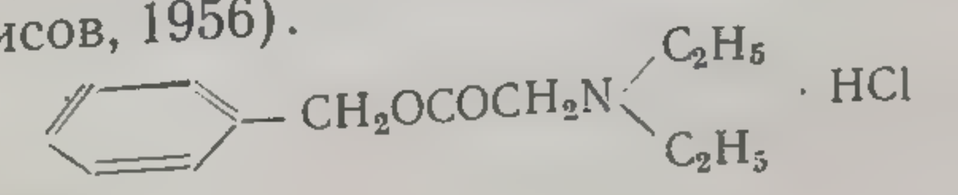
(I)

Бенкаин был получен А. Л. Ремизовым взаимодействием хлористого бензоила с диэтиламиноэтанолом. Местноанестезирующее действие бенкаина, по данным З. И. Веденеевой (1956), почти не отличается от местноанестезирующего действия новокаина.

Установлено, что новокаин подвергается гидролизу сывороточной холинэстеразой (Броди, Лиф, Поит — Brodie, Lief, Poet, 1948). На основании этого было высказано мнение, что местноанестезирующее действие оказывает не сама молекула, а продукты ее гидролиза, в частности диэтиламиноэтанол (Папер, Броди, Лиф, Ровенстайн — Paper, Lief, Rovenstine, Brodie, 1948). Однако имеются в то же время указания, что прибавление эзерина (ингибитора холинэстеразы) повышет активность местноанестезирующих веществ (Григ, Холенд, Линдвич — Greig, Holland, Lindvig, 1950).

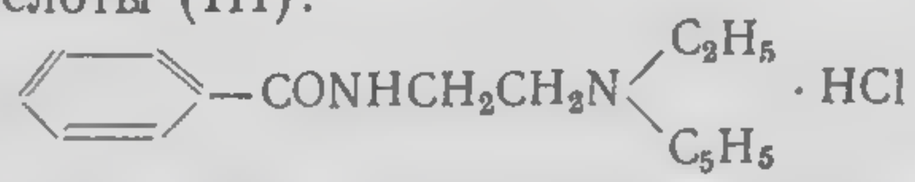
Нами был синтезирован ряд третичных аминов, которые подобно бенкаину содержали в молекуле диэтиламиногруппу и бензольное кольцо, соединенные друг с другом цепочкой из четырех атомов.

Так, путем взаимодействия бензилового спирта с хлорацетилхлоридом и далее с диэтиламином был получен «перевернутый бенкаин» — бензиловый эфир диэтиламиноуксусной кислоты (II) (А. Л. Ремизов, Н. В. Хромов-Борисов, 1956).



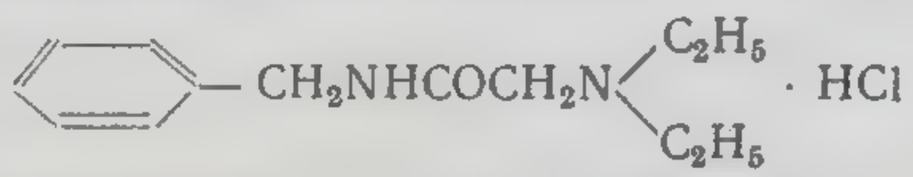
(II)

Затем были получены аналогичные соединения с более прочной амидной связью. Путем взаимодействия хлористого бензоила с диэтиламиноэтанолом был синтезирован «бенкаинамид» — диэтиламиноэтиламид бензойной кислоты (III).



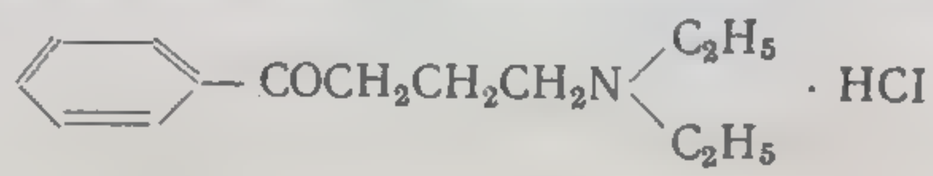
$$C_6H_5-CONHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl \qquad (III)$$

Из бензиламина аналогичным путем был получен «перевернутый бенкаинамид» — бензиламид диэтиламиноуксусной кислоты (IV), кото-



$$C_6H_5-CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl \qquad (IV)$$

Затем был синтезирован W-диэтиламинобутирофеном (V),



$$C_6H_5-COCH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl \qquad (V)$$

рый по своему строению отличается от бенкаина заменой эфирного кислорода на метиленовую группу.

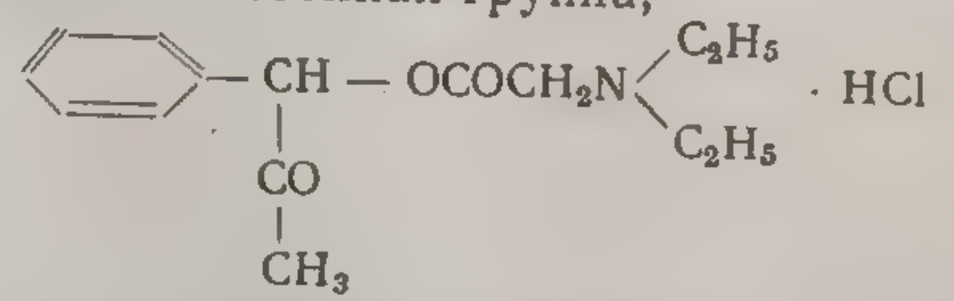
Оказалось, что все пять соединений (I—V) по своей местноанестезирующей активности весьма мало отличаются друг от друга (З. И. Веденеева, 1956, З. И. Веденеева, И. С. Заводская, Н. И. Кудряшова, Я. И. Маковская, А. Л. Ремизов и Чень Сянь-ие, 1956).

Все эти данные показывают, что характер цепочки, соединяющей бензольное кольцо с диэтиламиногруппой, в этом ряду соединений не оказывает существенного влияния на их местноанестезирующие свойства.

Учитывая, что амиды (III) и (IV) труднее гидролизуются, чем соответствующие сложные эфиры (I) и (II), и что кетон (V) вообще не способен к гидролизу, следует прийти к заключению, что сами молекулы этих веществ, а не продукты их гидролиза оказывают местноанестезирующее действие.

Интересно отметить, что наличие в соединении (V) кетонной группы, существенно отличающейся по реакционной способности от сложноэфирной группы, заметно не повлияло на местноанестезирующую активность соединения.

Мы синтезировали также диэтиламиноуксусный эфир фенилацетилкарбинола (VI), в котором, наряду со сложноэфирной группой (как в соединении II), имеется кетонная группа,



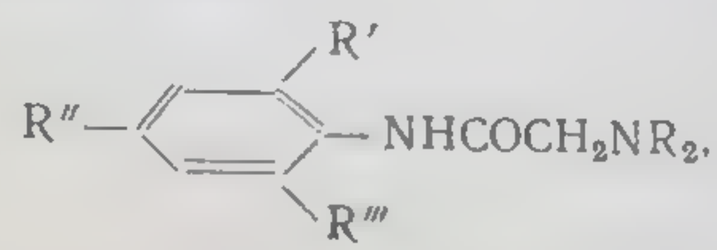
$$C_6H_5-CH(CO-CH_3)-OCOCH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl \qquad (VI)$$

придающая цепочке разветвленное строение. Оказалось, что соединение (VI) не обладает свойствами местного анестетика.

Изменение полярности ароматического кольца и характера аминогруппы. Как уже говорилось, для проявления

местноанестезирующего действия необходимо, чтобы молекула вещества проникла в нервную клетку, т. е. была растворима в липоидах. Все известные соединения, обладающие местноанестезирующим действием, содержат в составе своей молекулы одну липоидофильную и одну гидрофильную группировки.

Для того, чтобы определить влияние полярности липоидофильной части молекулы на местноанестезирующее действие, мы синтезировали ряд соединений общей формулы (VII) (Н. И. Кудряшова, А. Л. Ремизов, Н. В. Хромов-Борисов, 1959).

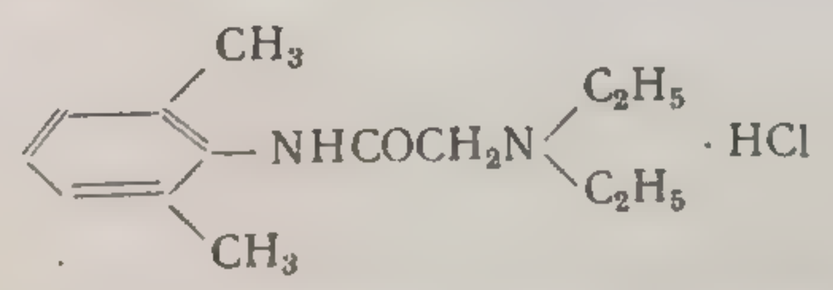


(VII)

где $NR_2 = -N\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$ или $-N\begin{matrix}CH_2-CH_2\\CH_2-CH_2\end{matrix}>CH_2$

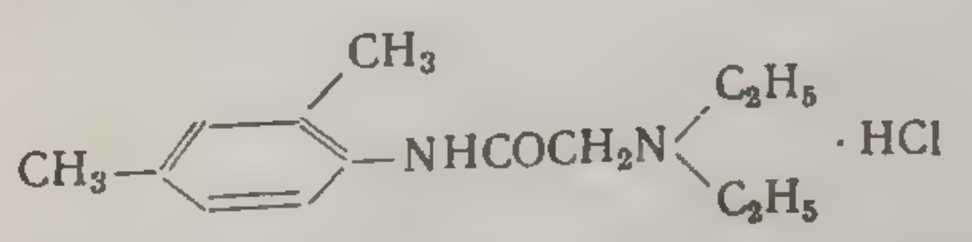
Соединения были получены обычным путем: взаимодействием ароматических аминов, таких как анилин, орто- и паратолуидин, 2,4- и 2,6-ксилидин, пара-нитроанилин и пара-аминодиметиланилин с хлорацетилхлоридом. Хлорацетильные производные во второй стадии вводились в реакцию с диэтиламином, а также с пиперидином. Всего было получено 16 соединений. Для фармакологического испытания, которое проводилось П. Е. Мотовиловым (1958), использовались их хлористоводородные соли, а также и йодметилаты.

В результате фармакологического испытания было обнаружено, что накопление метильных радикалов в бензольном кольце приводит к увеличению местноанестезирующего действия. Наиболее активным оказался ω-диэтиламино-2,6-диметилацетанилид (ксикаин) (VIII).



(VIII)

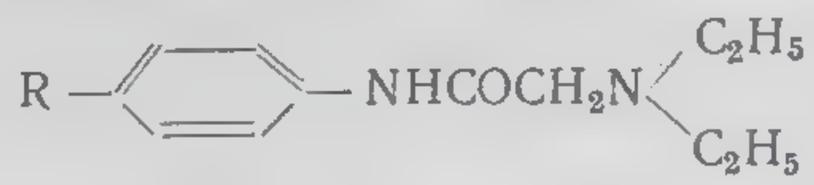
Его высокую активность, по сравнению с активностью изомерного ω-диэтиламино-2,4-диметилацетанилида (IX), можно объяснить большей устойчивостью к гидролизу: две метильные группы, находящиеся в орто-положениях к ацелированной аминогруппе, затрудняют доступ гидролизующего агента к этой группе.



(IX)

Результаты фармакологического изучения ароматических амидов диалкиламиноуксусных кислот, содержащих различные заместители в

пара-положении (X), позволяют сделать следующие выводы:

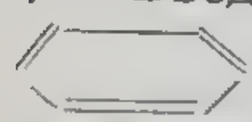


(X)

при наличии в пара-положении электронодонорного заместителя [$R=CH_3$, NH_2, $N(CH_3)_2$] местноанестезирующая активность сохраняется. При этом она несколько повышается при $R=CH_3$ и почти не изменяется при $R=NH_2$ или $N(CH_3)_2$. Здесь следует напомнить, что в случае бензойного эфира диэтиламиноэтанола [бенкаин (I)] введение аминогруппы в пара-положение не вызывает существенного изменения местноанестезирующей активности.

При наличии в пара-положении электроноакцепторного заместителя (X, $R=NO_2$) местноанестезирующая активность практически сводится к нулю.

Интересно отметить, что введение нитрогруппы приводит к усилению центрального действия и к появлению анальгетического эффекта (Б. И. Легостев, Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, 1961).

Введение в качестве заместителя R группы $NHCOCH_2N(C_2H_5)_2$ и  $-NHCOCH_2N(C_2H_5)_2$ оказывает противоположное влияние на местноанестезирующую активность соединения (X): в первом случае местноанестезирующая активность практически исчезает, во втором — заметно повышается. По-видимому, это связано с различным расположением в пространстве двух диэтиламиноацетиламиногрупп в обоих этих случаях. Этот вопрос более подробно будет рассмотрен в следующем разделе.

Измерение констант основности данного ряда соединений показало, что фармакологическая активность их не находится в прямой зависимости от величины основности.

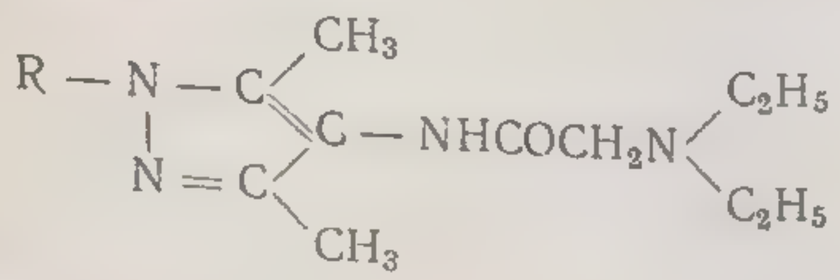
Замена диэтиламиногруппы на пиперидильную почти во всех случаях приводит к появлению местного раздражающего эффекта. Местноанестезирующее действие несколько уменьшается.

Было также показано, что четвертичные производные (йодметилаты) этого ряда соединений также обладают местноанестезирующим действием. Однако анестезия наступает лишь через несколько минут (около 15—20 *мин*) после введения. Длительность действия йодметилатов несколько меньшая, чем у третичных производных.

Замена бензольного кольца на гетероциклическое в некоторых случаях приводит к понижению или к исчезновению местноанестезирующей активности (Минг-Чен Чанг, Хартунг — Ming-Chien-chiang, Hartung, 1959; А. Л. Мнджоян, 1946), в других — к синтезу высокоактивных местноанестезирующих соединений (Реншау, Дрейзбах — Renshaw, Dreisbach, 1940).

Для сравнительного изучения с ксикаином (VIII) и мезокаином (см. XIX) (ω-диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилид) мы синтезировали его пиразольный аналог (XI), поскольку пиразол обладает ярко выраженным ароматическим характером, а его амины по многим своим

свойствам похожи на амины бензольного ряда. Синтез проводился по схеме, подобной вышеописанной.

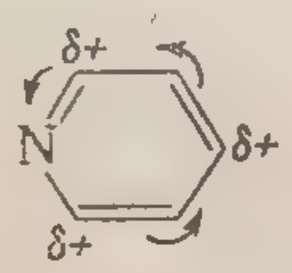


(XI)

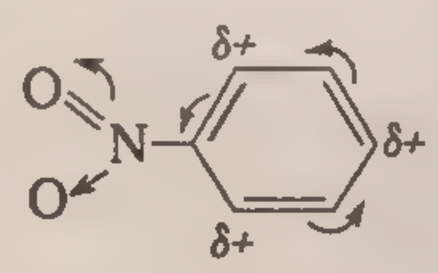
В качестве радикала R были метил и фенил (С. Ф. Торф, Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, Т. А. Михайлова, 1962).

Для фармакологического испытания применялись хлористоводородные соли. Как показало фармакологическое исследование, оба соединения ($R=CH_3$ и $R=C_6H_5$) не обладают местноанестезирующей активностью. Это, по-видимому, объясняется достаточно хорошей растворимостью оснований в воде. Подтверждением такого предположения могут явиться результаты, полученные с аналогичными соединениями пиридинового ряда, которые также достаточно хорошо растворимы в воде. Введение алкоксильных радикалов в пиридиновое кольцо этих соединений, уменьшающих растворимость оснований в воде, приводит к появлению высокоактивных местноанестезирующих соединений (Буши, Лебхарт, Рагаз — Büchi, Labhart, Ragaz, 1947).

Возможно также, что в этих случаях существенную роль играет изменение распределения электронной плотности в ароматическом кольце.



(XII)



(XIII)

Пиридин (XII) и нитробензол (XIII) сходны друг с другом в этом отношении. В обоих случаях, вследствие оттяжки электронов к гетероатомам, углероды кольца (особенно в орто- и пара-положениях) приобретают положительные заряды. Введение алкоксильных радикалов, подающих электроны в кольцо, приводит к погашению этих положительных зарядов.

Удвоение молекул местноанестезирующих препаратов. Если простую молекулу лекарственного вещества условно изобразить формулой R — H, то удвоенная молекула будет иметь формулу R — R. Удвоение молекулы приводит к увеличению молекулярного веса почти вдвое и к значительному изменению физико-химических свойств лекарственного вещества.

При удвоении молекулы лекарственного вещества, естественно, увеличивается вдвое число активных групп. Поэтому, если в основе фармакологического эффекта лежит его взаимодействие с определенной биохимической системой, то можно ожидать, что при благоприятном способе удвоения будет иметь место повышение фармакологической активности.

Новую ковалентную связь R — R в удвоенной молекуле можно создавать в различных местах исходного вещества и получать, таким образом, различные, изомерные друг другу соединения.

Повышение фармакологического действия можно ожидать лишь у того изомера, в котором пространственное расположение активных групп соответствует пространственному расположению активных точек рецептивного вещества исследуемой биохимической системы.

Так, сдваивание ацетилхолина по ацетильной группе привело к образованию сильнодействующего курареподобного соединения — дитилина (XIV).

$$\begin{array}{l} CH_2COOCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 \\ \Big| \qquad\qquad\qquad\qquad \cdot 2J^- \\ CH_2COOCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 \end{array} \qquad (XIV)$$

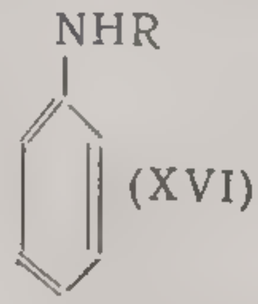
Напротив, удвоение того же ацетилхолина по спиртовой группе, образование йодистого 2,3-диацетокситетраметилен-1,4-бис-триметиламмония (XV)-вещества, изомерного дитилину, привело к исчезновению курареподобной активности.

$$\begin{array}{l} CH_3COOCH - CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 \\ \quad\Big| \qquad\qquad\qquad\qquad \cdot 2J^- \\ CH_3COOCH - CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 \end{array} \qquad (XV)$$

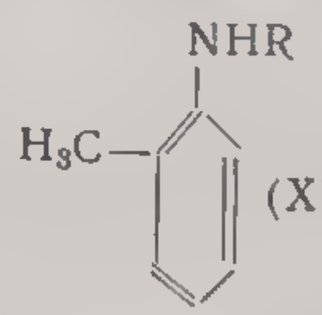
Пространственное расположение катионных групп $\overset{+}{N}(CH_3)_3$ в соединении (XIV) соответствует пространственному расположению анионных точек Н-холинореактивной системы скелетных мышц, а в изомерном соединении (XV) не соответствует.

В ряду местных анестетиков до сих пор не проводилось сравнения простых и удвоенных молекул.

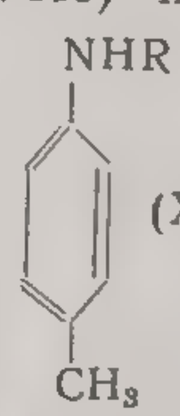
Мы избрали в качестве простых молекул описанные выше диалкиламиноацетильные производные анилина (XVI), орто-толуидина (XVII), пара-толуидина (XVIII), 2-мета-ксилидина (VIII) и мезидина (XIX).



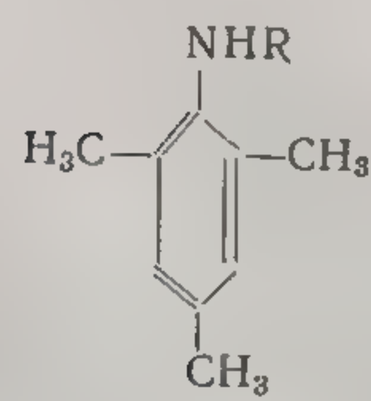
(XVI)



(XVII)



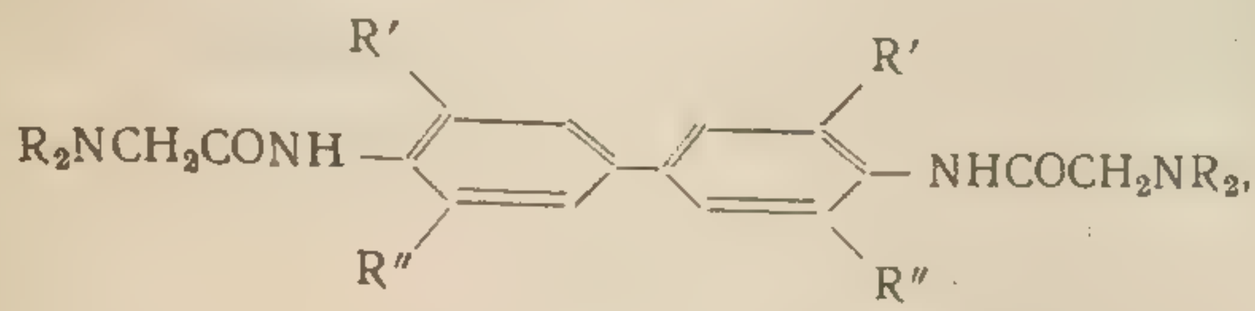
(XVIII)



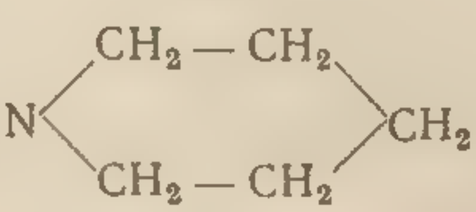
(XIX), где $R = -COCH_2N(C_2H_5)_2$

или $R = -COCH_2N\langle^{CH_2-CH_2}_{CH_2-CH_2}\rangle CH_2$

Сдвоенные аналоги (XVI), (XVII) и (VIII) представляют собой производные бензидина общей формулы (XX) (Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, 1960).



(XX)

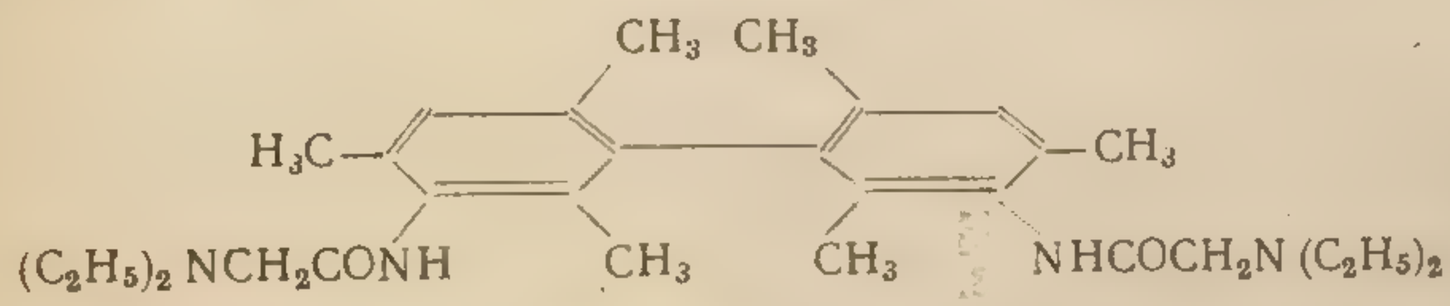
где NR_2 = — $N(C_2H_5)_2$ и — N 

R' и R'' = H и CH_3

Сдвоенный аналог (XVIII) представляет собой производное 4,4′-диаминодифенилэтана (XXI) (Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов).

(XXI)

А сдвоенный аналог (XIX) — производное 3,3′-диаминодимезитила (XXII).



(XXII)

Как видно из приведенных структурных формул, диалкиламиноацетиламиногруппы в соединениях (XX), (XXI) и (XXII) расположены на разных расстояниях друг от друга.

Как показало фармакологическое испытание (П. Е. Мотовилов, Ю. Б. Ваничек, 1958), бис-диалкиламиноацетильные производные бензидина и его гомологов (XX) обладают значительно большим местноанестезирующим действием, чем соответствующие производные анилинового ряда (XVI), (XVII) и (VIII). Длительность местноанестезирующего действия диалкиламинодифенилэтанового производного (XXI) не отличается от длительности действия соединения (XVIII).

Соединение (XXII), которое более подробно будет рассмотрено в следующем разделе, обладает меньшей местноанестезирующей активностью по сравнению с соединением (XIX).

Таким образом, сдваивание молекулы рассматриваемых здесь местных анестетиков влияет на степень активности различным образом в зависимости от места расположения новой ковалентной связи R — R.

Рассматривая строение и фармакологическое действие соединений, содержащих две диалкиламиноацетильные группы, можно сделать следующее заключение: если расстояние между двумя диалкиламиноацетиламиногруппами равно ≈ 10 · 3 Å (расстояние между азотами в моле-

куле бензидина), то происходит заметное повышение местноанестезирующей активности (соединения общей формулы XX).

Если это расстояние несколько увеличить путем введения в молекулу этиленового мостика (XXI), то заметного повышения активности, по сравнению с монофункциональной молекулой (XVIII), не наблюдается.

Если же это расстояние меньше, чем 10 · 3 Å, то активность бифункциональной молекулы (XXII) оказывается меньшей, чем монофункциональной (XIX).

При расстоянии, равном 5,9 Å (расстояние между азотами в молекуле пара-фенилендиамина), как это мы имеем в соединении (XXIII), местноанестезирующая активность практически полностью исчезает.

(XXIII)

Интересно отметить, что хлористоводородные соли сдвоенных производных обладают значительно меньшей токсичностью, чем соответствующие соли производных анилина.

Это обстоятельство может иметь практическое значение в дальнейших поисках новых местноанестезирующих препаратов в ряду производных бензидина.

Пространственная конфигурация асимметричных местных анестетиков. При изучении взаимодействия лекарственного вещества с рецептором мы обычно очень мало знаем о структуре последнего и прежде всего о расположении в нем активных точек и характере их.

Иногда незначительные изменения в структуре лекарственного вещества (например, замена метила на этил) приводят к значительному изменению его биологического действия.

Последовательно изменяя строение лекарственного вещества, можно получить некоторые сведения о характере и расположении активных точек рецептора. Молекулы структурно специфического лекарственного вещества способны взаимодействовать с различными биохимическими системами организма и вызывать различные ответные ракции. Но только лишь при правильном взаимном расположении молекулы лекарственного вещества и рецептора получается наиболее выраженный биологический эффект. Так, Полинг (Pauling, 1956) писал: «Я считаю, что известная взаимодополняемость молекулярного строения лежит в основе биологической специфичности вообще. По всей вероятности, многие ферменты, а возможно и все, за исключением тех, которые участвуют в перенесении электронов и окислительно-восстановительных реакциях, эффективны вследствие взаимодополняемости (комплементарности в структуре реагирующих молекул».

Взаимодополняемость следует понимать здесь как в смысле геометрической формы в трехмерном пространстве, так и в смысле противоположного характера реакционных групп (катион — анион, донор протона — акцептор протона и т. п.).

Изменяя структуру лекарственного вещества, вводя заместители, мы меняем не только его физико-химические свойства, но и характер реакционных групп. Вводимые заместители могут проявить себя как новые активные точки. Чтобы это исключить, можно проводить сравнительное изучение биологического действия изомерных соединений. Однако изомерные соединения часто сильно различаются по своим физико-химическим свойствам (коэффициент распределения в водной и липоидной средах, основность и другие), которые, несомненно, играют существенную роль в результирующем фармакологическом эффекте.

Сравнительное изучение стереоизомеров оптически активных лекарственных средств, которые, как известно, обладают одинаковыми физико-химическими свойствами и отличаются лишь различным расположением групп в пространстве, может в значительной степени способствовать изучению механизма действия лекарственных веществ, получению сведений о расположении активных точек в рецепторе, а также поискам избирательно действующих лекарственных веществ.

Давно уже известно немало случаев, когда право- и левовращающие изомеры биологически активных веществ обладают качественно сходным, но количественно резко различным биологическим действием (Беккет — Beckett, 1959).

Это объясняется различным взаимодействием оптических изомеров лекарственных веществ с рецептором, так как белок в организме представлен в виде одного стереоизомера (левого). Наблюдаемое различие в действии стереоизомеров не может быть объяснено различной легкостью проникания оптических антиподов через мембраны, построенные из оптически активного (белкового) материала, поскольку известно, что различие в проникании право- и левовращающих изомеров чрезвычайно мало (Портер, Хирст—Porter, Hirst, 1919; Портер, Айриг—Porter, Ihrig, 1923; Брадлей — Bradley, 1951, 1953).

Различие в биологическом действии может наблюдаться тогда, когда для проявления этого действия необходимо, чтобы по меньшей мере три активные точки молекулы лекарственного вещества были правильно ориентированы на поверхности рецептора. Ясно, что второй изомер сможет взаимодействовать лишь в двух точках и, следовательно, его действие будет значительно слабее первого. Оно может вообще не проявиться, а иногда второй изомер может оказаться антагонистом первого. Такими активными точками могут быть не только химически реакционноспособные группы, но и такие, как метил, водород, бензольное кольцо и т. п.

Различие в биологическом действии оптических стереоизомеров, к сожалению, изучено лишь на небольшом числе соединений.

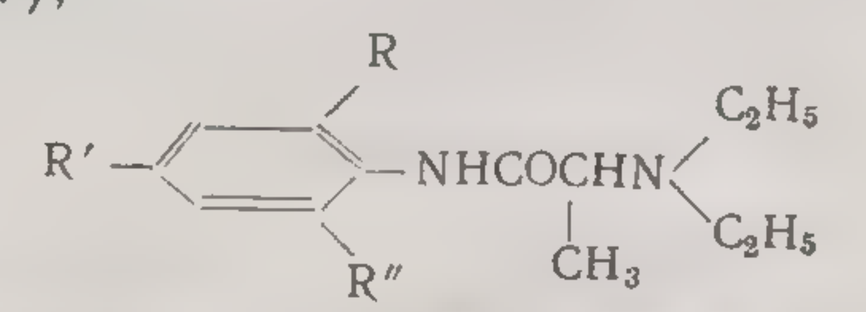
Если же для проявления биологического эффекта необходимо взаимодействие в одной или двух точках, то не будет заметной разницы в активности право- и левовращающих стереоизомеров лекарственных веществ.

Этой стереоспецифичностью действия лекарственных веществ можно воспользоваться для изучения механизма их действия и, возможно, для изучения строения рецептора. Однако следует ожидать, что

соединения, действующие в больших дозах, будут проявлять незначительное различие биологического действия их стереоизомеров. Чем меньше эффективная доза лекарственного вещества, тем больше окажется различие фармакологического действия оптических изомеров (Пфейффер — Pfeiffer, 1956).

Сравнительное исследование местноанестезирующего действия оптических изомеров асимметрично построенных соединений до настоящего времени почти не проводилось. Известны лишь три работы, относящиеся к изучению местноанестезирующего действия стереоизомеров кокаина (Н. А. Искарев, 1959) и эйкаина (Кинг — King, 1924), т. е. к веществам, содержащим более чем один асимметрический атом, а также диотана (Рааш — Raasch, 1942), но его местноанестезирующее действие изучено недостаточно.

Учитывая наши данные о местноанестезирующей активности некоторых ариламидов диалкиламиноуксусных кислот, о которых говорилось выше, мы синтезировали аналогично построенные соединения общей формулы (XXIV),



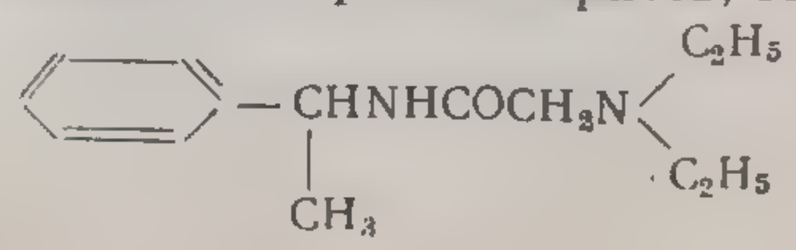
(XXIV)

содержащие единственный асимметрический углеродный атом (Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, 1960).

В качестве исходных аминов были взяты орто- и пара-толуидин, и 2,6-ксилидин, ацилирующим агентом служил α-бромпропионилбромид. Затем бромпропионильные производные вводились в реакцию с диэтиламином. Полученные основания разделялись на оптические изомеры с помощью D-винной кислоты, причем в оптически чистом виде выделялся один антипод, второй в этих случаях содержал большее или меньшее количество первого антипода.

Фармакологическому испытанию подвергались хлористоводородные соли рацематов, а также право- и левовращающих изомеров. Фармакологическое испытание, проведенное П. Е. Мотовиловым (1961), показало, что во всех случаях левовращающие антиподы по своему местноанестезирующему действию оказались несколько более активными, чем правовращающие. Надо отметить, что все соединения в отличие от соединений ксикаинового ряда, имеющие неразветвленную цепочку, обладали раздражающим действием.

Чтобы получить строго достоверные данные о местноанестезирующем действии право- и левовращающих изомеров, мы решили синтезировать оптически чистые стереоизомеры диэтиламиноацетил-α-фенилэтиламина (XXV), исходя из разделенных стереоизомеров α-фенилэтиламина (Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, 1962).



(XXV)

Получение асимметрических препаратов в виде оптически чистых стереоизомеров имеет здесь существенное значение, так как биологически неактивный стереоизомер при достаточно высокой концентрации может оказать антагонистическое действие по отношению к биологически активному изомеру.

Нами было показано, что при взаимодействии α-фенилэтиламина с хлорацетилхлоридом и далее с диэтиламином не происходит рацемизации. Были выделены два стереоизомера диэтиламиноацетил α-фенилэтиламина, имеющие равные по величине, но противоположные по направлению углы вращения.

Фармакологическое испытание показало, что правовращающий антипод не обладает проводниковой анестезией, тогда как левовращающий проявляет заметное местноанестезирующее действие, длительность которого 8—10 *мин*.

Следующим объектом исследования было бис-диэтиламиноацетильное производное 3,3′-диаминодимезитила (XXII).

Исходным соединением служил 3,3′-диаминодимезитил. Как известно, это соединение из-за наличия метилов в орто-положениях к дифенильной связи не имеет свободного вращения вокруг этой связи и может быть разделено на оптические антиподы, которые являются достаточно устойчивыми соединениями и не рацемизуются при дальнейших реакциях.

Фармакологическое испытание стереоизомерных бис-хлоргидратов 3,3′-бис-(диэтиламиноацетиламино)-димезитила показало заметную разницу местноанестезирующего действия право- и левовращающих стереоизомеров. Длительность действия поверхностной анестезии правовращающего препарата оказалась в $1^1/_2$ раза больше, чем левовращающего.

Как указывалось выше, сдвоенный мезокаин (XXII) оказался несколько менее активным, чем мезокаин (XIX), тогда как сдвоенный ксикаин (XX, $NR_2 = N(C_2H_5)_2, R' = R'' = CH_3$) обладает значительно большей местноанестезирующей активностью, чем ксикаин (VIII). В молекуле сдвоенного ксикаина диэтиламиноацетиламино-группы находятся в пара-положениях к дифенильной связи, а в молекуле сдвоенного мезокаина — в мета-положениях. По-видимому, это обстоятельство, а также и то, что в сдвоенном мезокаине бензольные кольца не могут находиться в одной плоскости, приводит к понижению его активности.

В настоящем разделе работы, посвященной синтезу и исследованию асимметрических местноанестезирующих препаратов, мы создавали асимметричные амиды аминокислот следующими тремя путями: во-первых, асимметрический углеродный атом вводился в кислотную часть молекулы (XXIV), во-вторых, он вводился в аминную часть молекулы (XXV) и, в-третьих, асимметрия создавалась за счет некопланарности дифенильной части молекулы (XXII). При сравнительном изучении местноанестезирующего действия правовращающих и левовращающих изомеров во всех трех случаях была обнаружена заметная разница длительности действия.

Таким образом, приведенные примеры показывают, что асимметрические молекулы способны блокировать распространение нервных им-

пульсов по чувствительным нервным волокнам, проявляют стереоспецифичность фармакологического действия. Следовательно, они вступают во взаимодействие с веществом нервного волокна, образуя с ним более или менее прочные комплексы.

Заключение. Рассматривая все вышеизложенное, можно сказать, что физико-химические свойства местных анестетиков существенным образом влияют на их фармакологическую активность. Такие физико-химические параметры, как липоидофильность, полярность, константы основности, в большой мере определяют местноанестезирующую активность соединения. От этих свойств зависит большая или меньшая легкость проникания местного анестетика через различные биохимические среды и возможность осуществления контакта его с чувствительным нервом.

Однако какая-нибудь одна физико-химическая константа местного анестетика (например, его константа основности) не может служить мерилом фармакологической активности соединения даже в ряду близких по своему строению веществ, так как при изменении одной константы может происходить неадекватное изменение и других физико-химических констант.

Эти данные ничего не говорят ни за, ни против структурной специфичности местных анестетиков.

Сравнение местноанестезирующей активности простых и сдвоенных молекул диалкиламиноацетиламидов ароматического ряда показало, что лишь при определенном расположении в пространстве диалкиламиноацетиламиногрупп и бензольных колец удвоение в молекуле этих структурных элементов приводит к повышению местноанестезирующей активности.

Эти результаты могут быть легко поняты, если допустить, что местные анестетики обладают структурной специфичностью и что находящиеся в них бензольные кольца и третичные аминогруппы являются комплементарными к определенным активным группам, находящимся в белковых макромолекулах вещества чувствительных нервов.

С чисто физико-химической теорией местноанестезирующего действия эти данные трудно согласовать, поскольку по физико-химическим свойствам сдвоенные бифункциональные молекулы значительно отличаются от несдвоенных, монофункциональных.

Наиболее веским опровержением чисто физико-химической теории являются результаты сравнительного изучения местноанестезирующего действия оптических стереоизомеров.

Обнаруженная в этих опытах стереоспецифичность местноанестезирующего действия доказывает, что при блокировании распространения нервных импульсов по чувствительным волокнам происходит взаимодействие местного анестетика с веществом чувствительного нерва.

ЛИТЕРАТУРА

Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию. М., 1959, 161.
Веденеева З. И. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 1, 9.
Веденеева З. И. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 6, 3.

Веденеева З. И., Ремизов А. Л., Чень Сянь-ие. Тез. докладов на VIII съезде Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, 1955.
Веденеева З. И. и др. Тезисы докладов совещания по проблеме связи между структурой и действием лекарственных веществ. Тарту, 1956, 19.
Искарев Н. А. В сб.: Фармакология и токсикология синтетических химических соединений, Минск, 1959.
Кудряшова Н. И., Ремизов А. Л., Хромов-Борисов Н. В. Журн. органич. химии, 1959, 29, 1240.
Кудряшова Н. И., Хромов-Борисов Н. В. Журн. органич. химии, 1960, 30, 902.
Кудряшова Н. И., Хромов-Борисов Н. В. Журн. органич. химии, 1962, 32,
Легостев Б. И., Кудряшова Н. И., Хромов-Борисов Н. В. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 1, 40.
Мотовилов П. Е. Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 2, 40.
Мотовилов П. Е. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 1, 109.
Мотовилов П. Е., Ваничек Ю. Б. Ежегодник ИЭМ за 1957 г., Л., 1958, 188.
Ремизов А. Л., Хромов-Борисов Н. В. Журн. органич. химии, 1956, 26, 1471.
Торф С. Ф., Кудряшова Н. И., Хромов-Борисов Н. В., Михайлова Т. А. Журн. органич. химии, 1962, 32.

Beckett A. H. Fortschr. der Arzheimittelforschung, 1959, 1, 455.
Bennett A. L., Chinburg K. G. J. Pharmacol., 1946, 88, 80.
Block L. G., Coombs I. S., Ecceles I. C. J. Physiol., 1952, 117 431.
Bradley W., Easty G. C. J. Am. Chem. Soc., 1951, 499; 1953, 1519.
Brodie B. B., Lief P. A. Poet R. J. pharmacol. exp. Ther., 1948, 94, 359.
Büchi J., Labhart P., Ragaz L. Helv. chem. Acta, 1947, 30, 507.
Goodman L. S. Gilman A. The pharmacological basis of Therapeutics. New York, 1955, 356.
Greig M. E., Holland W. C., Lindvig P. E. Brit. J. Pharmacol., 1950, 5, 461.
Fatt P., Katz B. J. physiol., 1951, 115, 320.
King H. J. Chem. Soc., 1924, 125, 41.
Krahl M. E., Keltch A. K., Clowes G. J. pharmacol. exp. Ther., 1940, 68, 330.
Ming-Chien Chiang, Hartung W. J. Org. Chem., 1945, 10, 26.
Paper E. M., Brodie B. B., Lief P. A., Rovenstine. New York State J. Med., 1948, 48, 1711.
Pauling L. In Enzymes: Units of Biological Structure and Function, ed. O. N. Gaebler, New Jork, 1956, 177.
Porter C. W. Hirst C. T. J. Am. Chem. Soc., 1919, 41, 1264.
Porter C. W., Ihrig H. K. J. Am. Chem. Soc., 1923, 45, 1990.
Pfeiffer C. C. Science, 1956, 124, 29.
Raasch M., Brode W. J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 1112.
Renshaw R., Dreisbach P. Chem. Abstr., 1940, 34, 6020.
Watts D. J. Pharmacology (Lond.), 1949, 96, 325.

О ЗНАЧЕНИИ pH СРЕДЫ ДЛЯ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОГО И ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ И ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

М. Я. Михельсон, Н. К. Фруентов

Фармакологическая лаборатория Института эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР
(Ленинград)

Алкилирование антихолинэстеразных, холиномиметических и холинолитических веществ, содержащих третичный азот, обычно приводит к значительному усилению их действия на периферические холинэргические структуры (Бове, Бове-Нитти — Bovet, Bovet-Nitti, 1948; Барлоу — Barlow, 1955; М. Я. Михельсон, 1957, и др.).

В основе этого усиления могут лежать 2 фактора. Во-первых, появление на атоме азота свободного положительного заряда, обеспечивающего полную ионизацию вещества при любом pH среды; во-вторых, появление у атома азота четвертого алкильного радикала, который улучшает стерическое соответствие вещества реципиирующей биохимической структуре (анионному пункту холинорецептора).

Процент ионизированных в растворе молекул любого третичного амина зависит от его константы ионизации (pK) и от pH раствора. Увеличение степени ионизации третичного амина при подкислении среды происходит вследствие присоединения к атому азота протона, а не четвертого алкильного радикала. Поэтому, изучая активность третичных аминов и четвертичных аммониевых соединений при разных pH среды, можно раздельно оценить значение степени ионизации и стерического фактора для активности веществ.

Уилсон и Бергман (Wilson, Bergmann, 1950) исследовали значение pH среды для антихолинэстеразного действия эзерина. Эзерин, являющийся третичным амином, оказывает наиболее сильное антихолинэстеразное действие в кислой среде. При подщелачивании среды его активность резко снижается. Напротив, активность прозерина, являю-

щегося четвертичным аммониевым соединением, не снижается при подщелачивании среды до pH 11,0.

Задача настоящей работы состояла в том, чтобы выяснить значение pH среды для действия третичных аминов на холинорецепторы поперечнополосатой и гладкой мышцы.

Методики

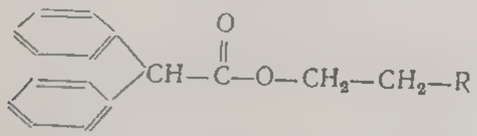
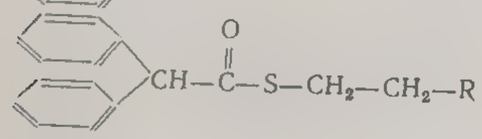
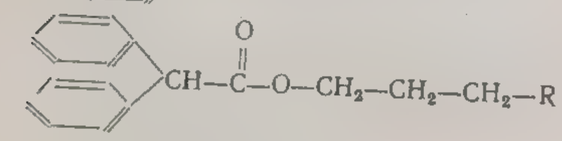
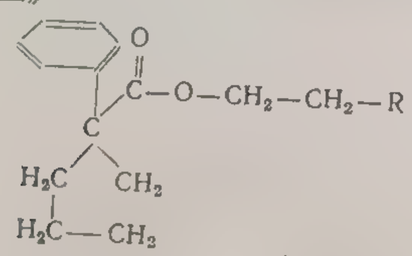
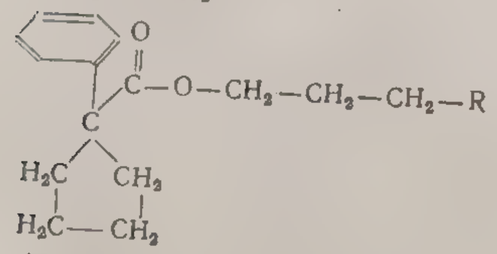
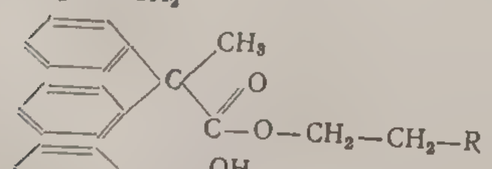
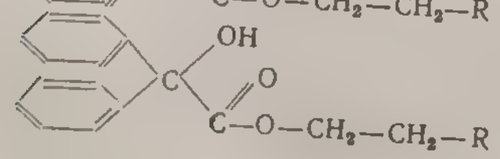
1. Оценка холинолитической активности препаратов. Опыты на изолированной прямой мышце живота лягушки проведены в период с апреля 1960 по май 1961 г. Для каждой мышцы подбиралась такая рабочая концентрация ацетилхолина, которая при уменьшении ее в 2 раза вызывала приблизительно в 2 раза меньшую контрактуру мышцы по сравнению с первоначальной. Как правило, рабочая концентрация ацетилхолина была $0{,}5—1{,}0 \cdot 10^{-6}$. На движущемся кимографе регистрировались изотонические сокращения мышцы при отягощении 0,5 *г* и при соотношении плеч рычажка 1 : 10. Высота каждого сокращения регистрировалась через 2 *мин* после приливания ацетилхолина. В этих условиях высота ацетилхолиновой контрактуры при pH 6,0, 7,0, 8,0, 9,0 и 10,0 различается мало. Для каждого холинолитического препарата при разных значениях pH определялась концентрация (EC_{50}), которая после 12-минутного контакта с мышцей снижает высоту ее ацетилхолиновой контрактуры на 50±5%. Обследовано 7 пар веществ: хлоргидраты и йодалкилаты дифацила, тифена, арпенала, пентафена, апрофена, амизила и диэтиламинопропилового эстера фенилциклопентанкарбоновой кислоты (ципенам) (табл. 1).

Опыты на изолированном отрезке кишки кошки. Изолированная кишка кошки очень чувствительна к изменениям pH. Поэтому опыты на ней проведены только при pH 7, 9 и 9,3. Определялись концентрации веществ, которые, после контакта с кишкой в течение 1 *мин*, снижают высоту ее ацетилхолиновой контрактуры на 50% (EC_{50}). Опыты проводились при 38 ± 0,1° С в растворе Тироде следующего состава: NaCl — 8,0; KCl — 0,1; $CaCl_2$ — 0,2; $MgCl_2$ — 0,05; $NaHCO_3$—1,0; NaH_2PO_4—0,05 глюкоза 1,0, вода по 1 *л*. В этих условиях были обследованы пентафен, мерпанит (метилсульфометилат пентафена), ципенам и его йодэтилат.

2. Оценка холиномиметрического действия препаратов. В опытах на прямой мышце живота лягушки мы регистрировали высоту контрактуры, достигнутую через 40 *сек* после приливания в ванночку раствора ацетилхолина или изучаемого холиномиметика. Для каждой мышцы при каждом значении pH определялась кривая, отражающая зависимость высоты контрактуры от концентрации ацетилхолина. Обычно мы ограничивались наиболее крутым участком кривой «концентрация—действие» — участком, в пределах которого небольшое изменение концентрации ацетилхолина ведет к существенному изменению высоты сокращения мышцы. После этого определялись высоты контрактур, вызываемых 4—5 концентрациями изучаемого миметика. В соответствии с кривой «концентрация—действие» определялось, эффекту какой концентрации ацетилхолина соответствует эффект дан-

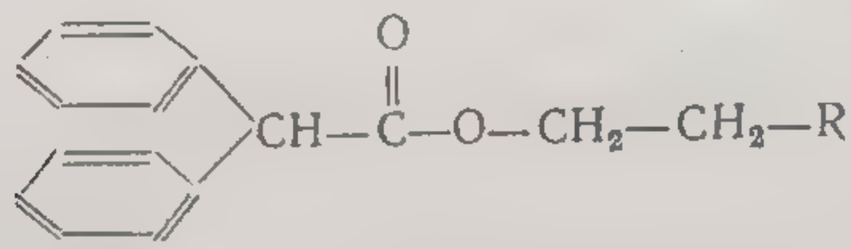
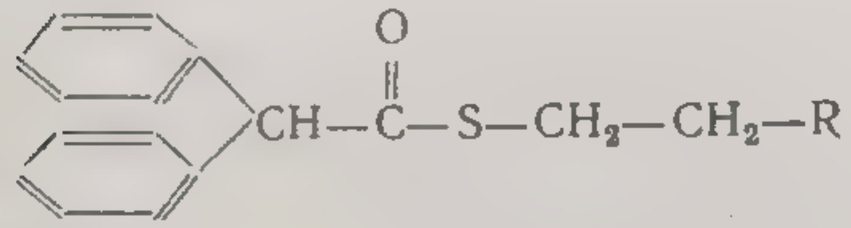
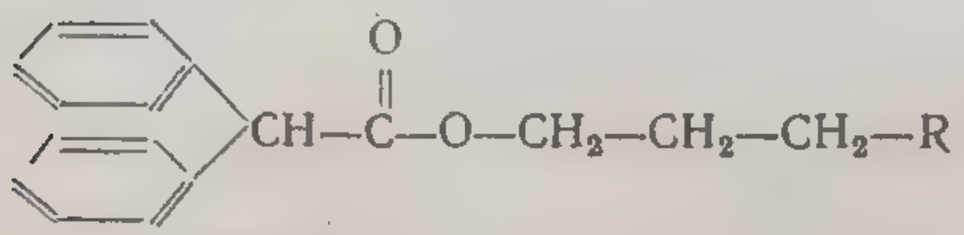
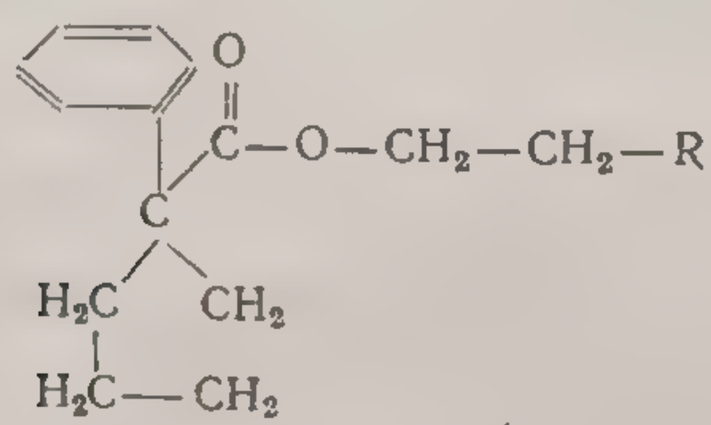
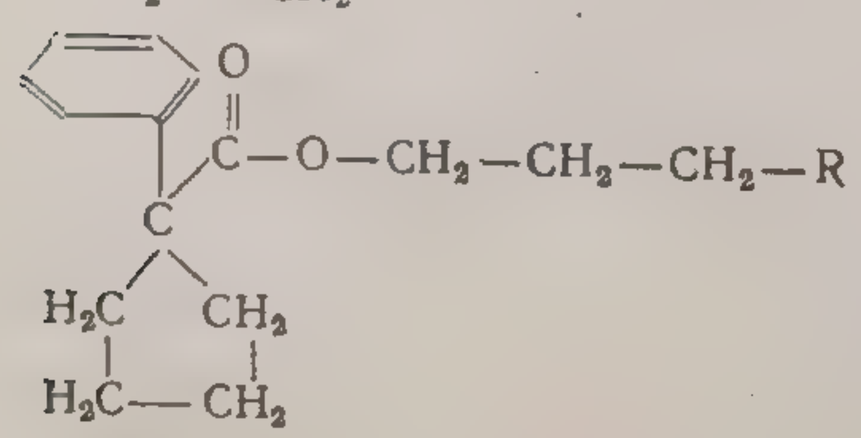
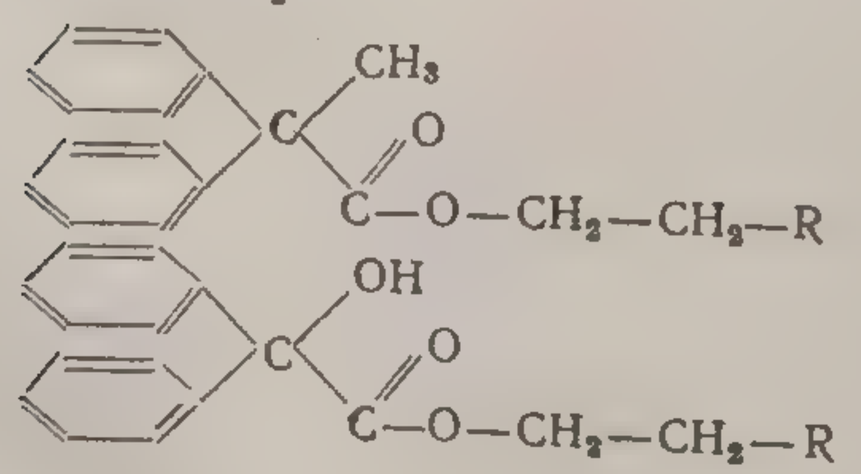
Таблица 1

Значение pH для действия некоторых холинолитиков на изолированную прямую мышцу живота лягушки

Вещества	R	Названия веществ	pK*	EC_{50} (M) при pH 6,0—6,2	7,9—8,0	9,9—10,0
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot \overline{I}$	Дифацил Йодэтилат дифацила	— —	$3{,}1 \cdot 10^{-6}$ $3{,}0 \cdot 10^{-6}$	$5{,}7 \cdot 10^{-6}$ $2{,}2 \cdot 10^{-6}$	$1{,}0 \cdot 10^{-5}$ $1{,}7 \cdot 10^{-6}$
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot \overline{I}$	Тифен П-29**	7,52 —	$1{,}2 \cdot 10^{-6}$ $1{,}6 \cdot 10^{-6}$	$4{,}1 \cdot 10^{-6}$ $5{,}3 \cdot 10^{-7}$	$1{,}1 \cdot 10^{-5}$ $5{,}3 \cdot 10^{-7}$
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot \overline{I}$	арпенал Йодметилат арпенала	— —	$8{,}3 \cdot 10^{-7}$ $1{,}1 \cdot 10^{-6}$	$1{,}4 \cdot 10^{-6}$ $1{,}1 \cdot 10^{-6}$	$4{,}1 \cdot 10^{-6}$ $1{,}3 \cdot 10^{-6}$
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_2 \cdot CH_3 \cdot SO_4CH_3$	Пентафен Мерпанит	7,52 —	$3{,}0 \cdot 10^{-6}$ $6{,}0 \cdot 10^{-6}$	$9{,}3 \cdot 10^{-6}$ $4{,}8 \cdot 10^{-6}$	$1{,}6 \cdot 10^{-5}$ $4{,}8 \cdot 10^{-6}$
	$-N(C_2N_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot \overline{I}$	Ципенам*** Йодэтилат ципенама***	— —	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$ $2{,}2 \cdot 10^{-6}$	$1{,}9 \cdot 10^{-6}$ $1{,}7 \cdot 10^{-6}$	$6{,}0 \cdot 10^{-6}$ $1{,}7 \cdot 10^{-6}$
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot \overline{I}$	Апрофен П-28**	7,85 —	$1{,}5 \cdot 10^{-6}$ $1{,}9 \cdot 10^{-6}$	$2{,}8 \cdot 10^{-6}$ $1{,}7 \cdot 10^{-6}$	$8{,}3 \cdot 10^{-6}$ $1{,}7 \cdot 10^{-6}$
	$-N(C_2H_5)_2$ $-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot \overline{I}$ $-\overset{+}{N}(CH_2C_6H_5)(C_2H_5)_2 \cdot \overline{Cl}$	Амизил-основание Амизил солянокислый П-27** П-44**	7,75 — —	$1{,}2 \cdot 10^{-5}$ $1{,}2 \cdot 10^{-5}$ $4{,}3 \cdot 10^{-5}$ $2{,}0 \cdot 10^{-6}$	$5{,}4 \cdot 10^{-5}$ $5{,}4 \cdot 10^{-5}$ $5{,}3 \cdot 10^{-5}$ —5*****	—4**** —4**** $3{,}7 \cdot 10^{-5}$ —5*****

* pK препаратов в 50%-ном диоксане определяла Е. А. Гусева в лаборатории проф. Б. А. Порай-Кошица.
** Препараты синтезированы в лаборатории АН Арм. ССР (директор института — акад. АН Арм. ССР А. Л. Мнджоян).
*** Препараты синтезированы в Институте тонкой органической химии препарата.
**** Подавления котрактуры на 50% получить не удалось из-за низкой активности
***** Дальнейшее исследование препарата не проводилось.

Значение pH для действия некоторых холинолитиков

Вещества	R
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot \overline{I}$
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot \overline{I}$
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot \overline{I}$
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_2 \cdot CH_3 \cdot SO_4CH_3$
	$-N(C_2N_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot \overline{I}$
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot \overline{I}$ $-N(C_2H_5)_2$ $-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ $-\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot \overline{I}$ $-\overset{+}{N}(CH_2C_6H_5)(C_2H_5)_2 \cdot \overline{Cl}$

* pK препаратов в 50%-ном диоксане определяла Е. А. Гусева в лаборатории
** Препараты синтезированы в лаборатории проф. Б. А. Порай-Кошица.
*** Препараты синтезированы в Институте тонкой органической химии
**** Подавления котрактуры на 50% получить не удалось из-за низкой активности
***** Дальнейшее исследование препарата не проводилось.

Таблица 1

на изолированную прямую мышцу живота лягушки

Названия веществ	pK*	EC_{50} (M) при pH		
		6,0—6,2	7.9—8,0	9,9—10,0
Дифацил		$3,1 \cdot 10^{-6}$	$5,7 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$
Йодэтилат дифацила	—	$3,0 \cdot 10^{-6}$	$2,2 \cdot 10^{-6}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$
Тифен	7,52	$1,2 \cdot 10^{-6}$	$4,1 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-5}$
П-29**	—	$1,6 \cdot 10^{-6}$	$5,3 \cdot 10^{-7}$	$5,3 \cdot 10^{-7}$
арпенал	—	$8,3 \cdot 10^{-7}$	$1,4 \cdot 10^{-6}$	$4,1 \cdot 10^{-6}$
Йодметилат арпенала		$1,1 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-6}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$
Пентафен	7,52	$3,0 \cdot 10^{-6}$	$9,3 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$
Мерпанит	—	$6,0 \cdot 10^{-6}$	$4,8 \cdot 10^{-6}$	$4,8 \cdot 10^{-6}$
Ципенам***	—	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$1,9 \cdot 10^{-6}$	$6,0 \cdot 10^{-6}$
Йодэтилат ципенама***		$2,2 \cdot 10^{-6}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$
Апрофен	7,85	$1,5 \cdot 10^{-6}$	$2,8 \cdot 10^{-6}$	$8,3 \cdot 10^{-6}$
П-28**	—	$1,9 \cdot 10^{-6}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$
Амизил-основание	7,75	$1,2 \cdot 10^{-5}$	$5,4 \cdot 10^{-5}$	—4****
Амизил солянокислый	—	$1,2 \cdot 10^{-5}$	$5,4 \cdot 10^{-5}$	—4****
П-27**	—	$4,3 \cdot 10^{-5}$	$5,3 \cdot 10^{-5}$	$3,7 \cdot 10^{-5}$
П-44**		$2,0 \cdot 10^{-6}$	—5*****	—5*****

проф. Б. А. Порай-Кошица (Ленинградский технологический институт).

АН Арм. ССР (директор института — акад. АН Арм. ССР А. Л. Мнджоян).
препарата.

ной концентрации изучаемого вещества. На основании этих данных эффективность вещества в каждой пробе оценивалась в процентах к активности ацетилхолина. Опыт повторялся на 3—5 мышцах. Затем высчитывалось среднее значение активности вещества при данном pH и доверительные границы среднего при p = 0,05.

3. Общие замечания. pH растворов сдвигался в кислую сторону добавлением HCl, в щелочную сторону — добавлением NaOH. Определение pH проводилось на потенциометре ЛП-5 со стеклянным электродом, с точностью до 0,05 единицы pH. После контакта с мышцей или кишкой существенных изменений pH растворов не происходило. Все опыты проводились при непрерывной аэрации растворов атмосферным воздухом.

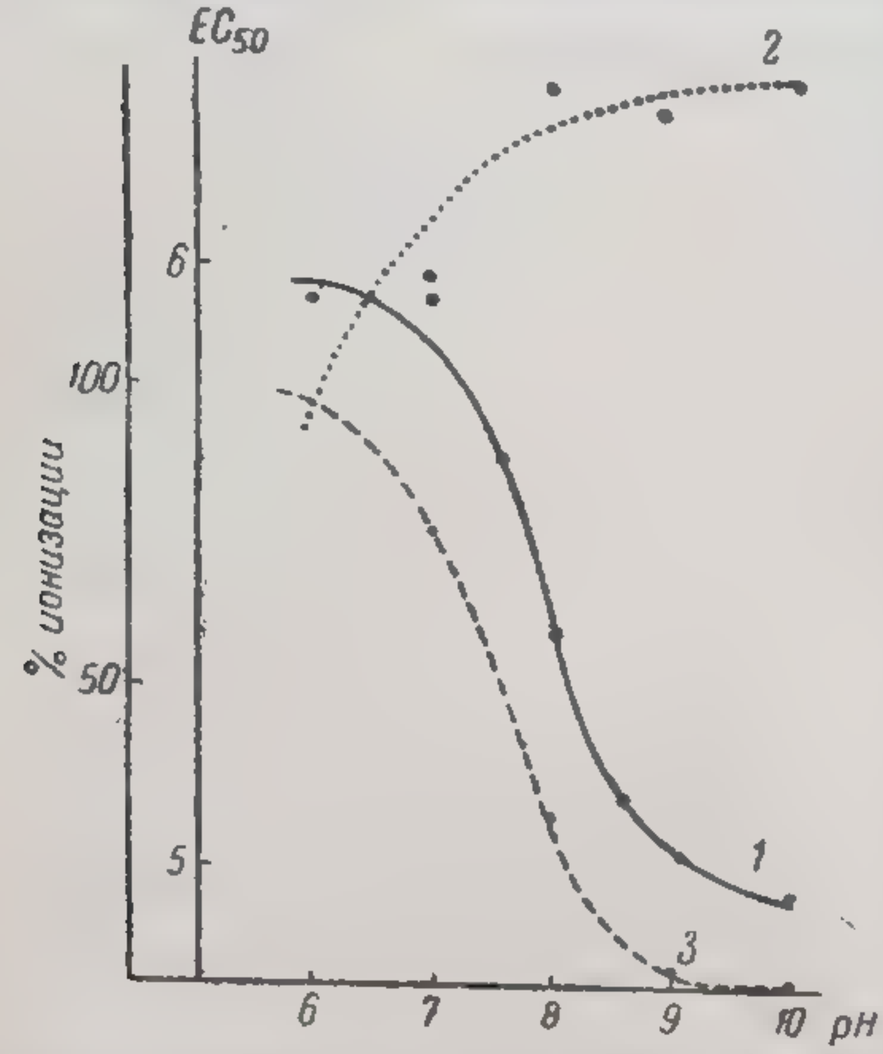


Рис. 1. Значение pH для силы холинолитического действия тифена и его йодметилата на изолированную прямую мышцу живота лягушки.

По оси абсцисс — pH среды; по оси ординат — процент ионизации тифена в растворе и отрицательные логарифмы EC_{50} обоих веществ; *1* — активность хлоргидрата тифена; *2* — активность йодметилата тифена; *3* — процент ионизации хлоргидрата тифена в растворе.

Результаты

1. Опыты с холинолитическими веществами. В табл. 1 представлены EC_{50} холинолитиков, полученные при различных pH на изолированной прямой мышце живота лягушки. Холинолитическая активность всех семи изучавшихся третичных аминов была наиболее высокой в кислой среде и значительно ослабевала в щелочной. Четвертичные аммониевые соединения, в отличие от третичных аминов, не ослабевают при подщелачивании среды.

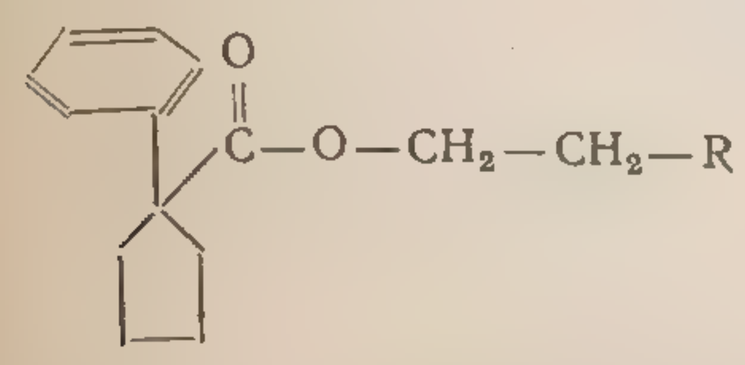
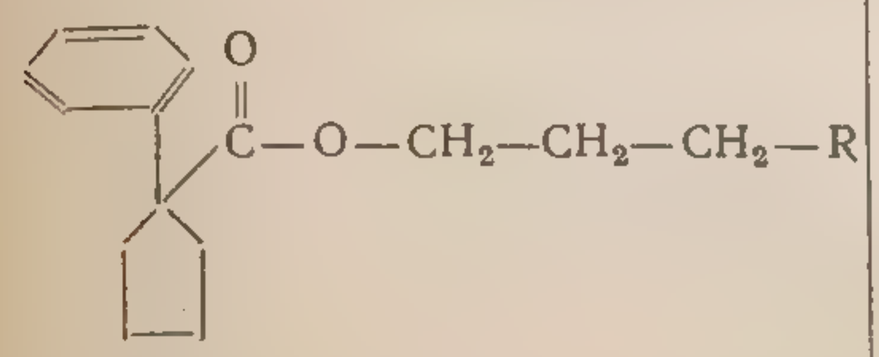
Это можно видеть на примере солянокислого тифена и его йодметилата, для которых EC_{50} определены не только при pH 6,0, 8,0 и 10,0, но и при промежуточных значениях pH (рис. 1). Как видно из рис. 1, активность хлоргидрата тифена при переходе от pH 10,0 к pH 6,0 увеличивается в 10 раз. Это увеличение активности идет параллельно увеличению процента ионизированных молекул вещества в растворе.

Холинолитическая активность йодметилата тифена, напротив, несколько ослабевает при подкислении среды. Поэтому при pH 10,0 йодметилат сильнее хлоргидрата в 21 раз, при pH 8,0 — в 8 раз. При pH 6,0 хлоргидрат тифена, напротив, сильнее йодметилата. Аналогичные соотношения активности сохраняются и у прочих пар препаратов. Соединения с четвертичным атомом азота в молекуле тоже при pH 6,0, как правило, несколько слабее, чем при pH 8,0 и 10,0.

В табл. 2 представлены EC_{50} холинолитиков, полученные при pH

Таблица 2

Значение pH для действия третичных и четвертичных холинолитиков на изолированную кишку кошки

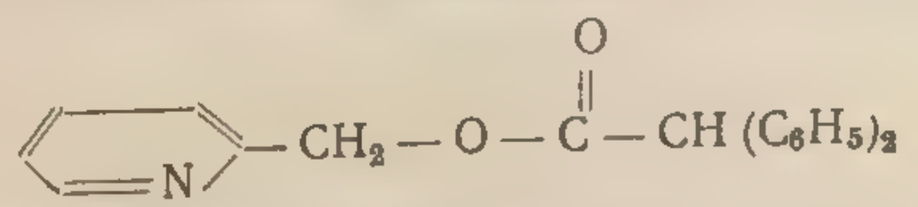
Вещества	R	EC_{50} (M) при pH	
		7,9	9,3
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$	$1,1 \cdot 10^{-7}$	$4,7 \cdot 10^{-7}$
	$-\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot \overline{SO_4CH_3}$	$1,8 \cdot 10^{-9}$	—
	$-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$	$3,0 \cdot 10^{-8}$	$1,2 \cdot 10^{-7}$
	$-\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot \overline{I}$	$7,1 \cdot 10^{-9}$	$7,2 \cdot 10^{-9}$

7,9 и 9,3 на изолированной кишке кошки. На этом объекте М-холинолитическая активность соединений, содержащих третичный азот, тоже увеличивается при подкислении среды. Активность четвертичного соединения при этом не меняется.

2. Опыты с холиномиметическими веществами. Холиномиметическая активность никотина и диметиламиноэтилацетата (третичного аналога ацетилхолина, АХТ) наиболее высока тоже к кислой среде. Сдвиг pH в щелочную сторону ведет к ослаблению действия этих веществ. При этом, как и в случае хлоргидрата тифена, кривые, хахарактеризующие активность веществ, идут параллельно кривым, характеризующим степень ионизации этих веществ при разных pH (рис. 2 и 3). При переходе от pH 9,6 к pH 7,0 активность АХТ увеличилась приблизительно в 7 раз, а $6^1/_2$ раза возросла при подкислении среды активность никотина.

При исследовании значения pH для силы действия АХТ специального изучения потребовал вопрос, в какой степени получаемый результат зависит от времени, в течение которого развивается вызванная препаратом контрактура мышцы. Зависимость от времени высоты контрактуры, вызываемой одной и той же концентрацией АХТ при разных pH, представлена на рис. 4. Как видно из рис. 4, при более длительном контакте АХТ с мышцей изменения активности вещества, зависящие от pH, до некоторой степени сглаживаются. Поэтому мы оценивали силу холиномиметического действия АХТ и никотина при их контакте с мышцей в течение 40 *сек*. Это позволяло характеризовать не только силу действия веществ, но и скорость ее развития.

Обсуждение результатов. При подкислении среды фармакологическая активность солей третичных аминов, имеющих pK от 7,0 до 9,0, возрастает параллельно степени их ионизации в растворе. Для того, чтобы убедиться, что повышение активности третичных аминов действительно является следствием увеличения степени их ионизации, мы исследовали также дифенилацетоксиметилпиридин (П-31).



Это холинолитическое вещество, синтезированное в лаборатории проф. Б. А. Порай-Кошица, имеет pK 2,92 и, следовательно, уже при pH 6,0 практически не ионизировано (на 99,9%). Дальнейшее подщелачивание, не сказываясь существенно на степени ионизации П-31, не влияет и на холинолитическую активность этого вещества: в опытах на прямой мышце живота лягушки его $EC_{50} = 2{,}9 \cdot 10^{-5}$ M при всех значениях pH от 6,0 до 10,0.

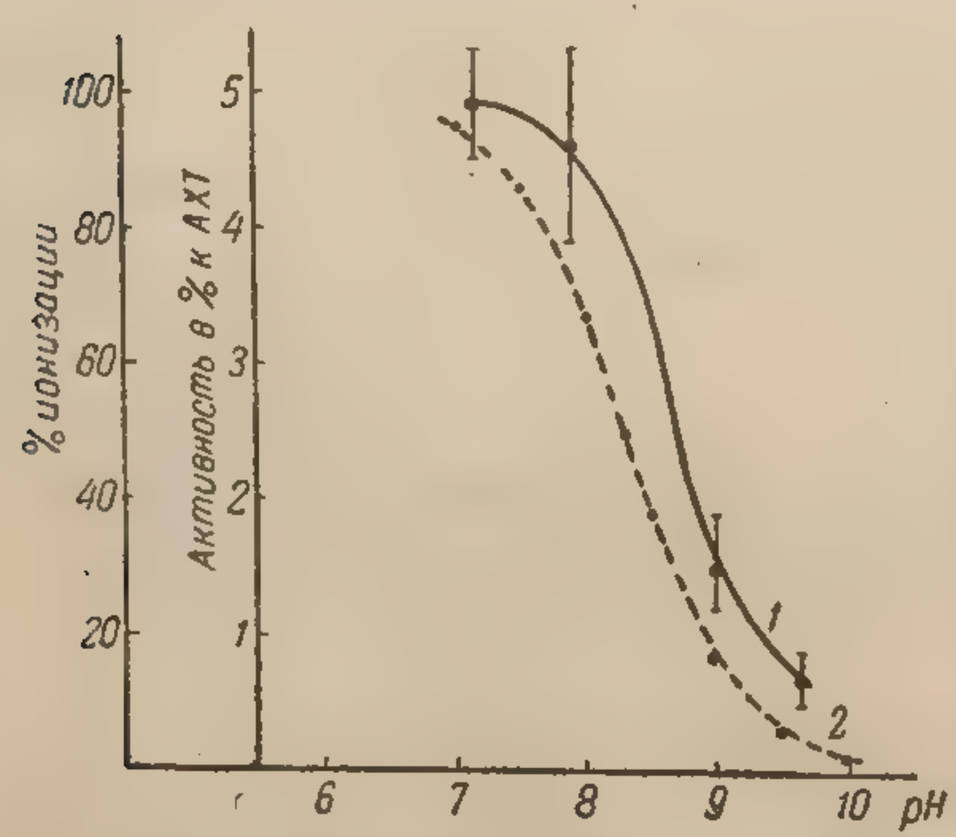


Рис. 2. Значение pH для силы холиномиметического действия диметиламиноэтилацетата (АХТ) на изолированную прямую мышцу живота лягушки.

По оси абсцисс — pH; по оси ординат — активность АХТ в промиллях от активности ацетилхолина при данном PH; *1* — активность АХТ; *2* — процент ионизации АХТ в растворе.

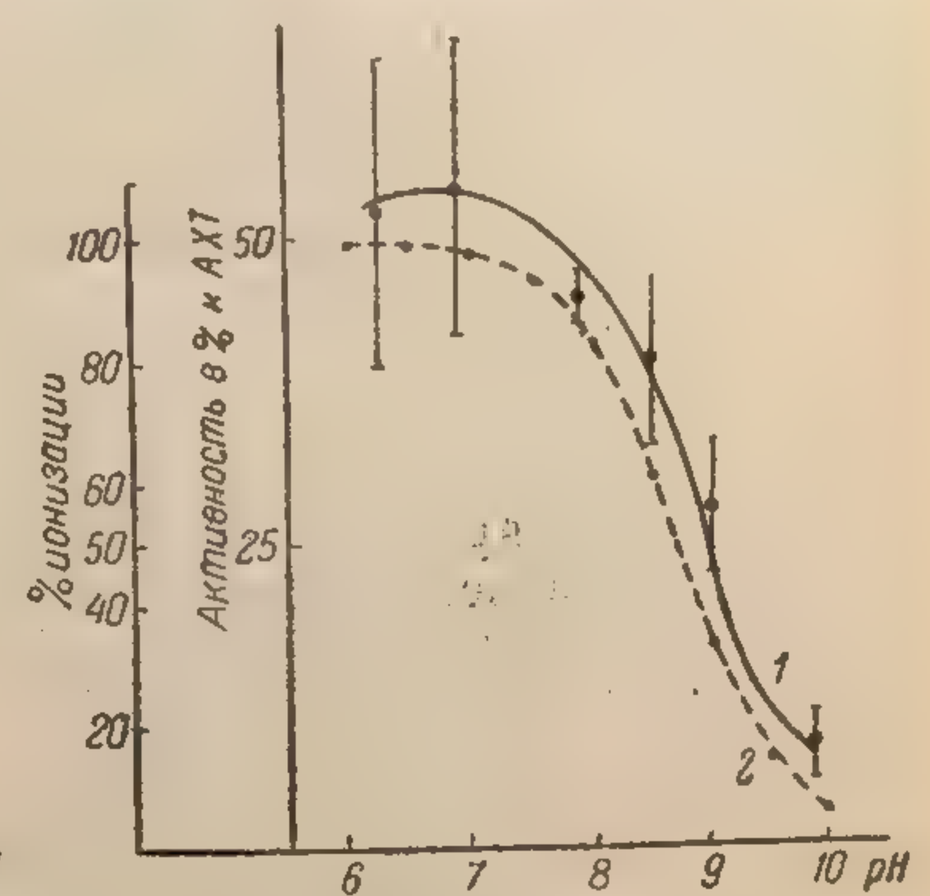


Рис. 3. Значение pH для силы холиномиметического действия никотина-основания.

По оси ординат — активность вещества в процентах от активности ацетилхолина; прочие обозначения те же, что и на рис. 2.

Для того, чтобы ограничить влияние спонтанного гидролиза холинолитиков в щелочной среде на результаты опытов, мы на протяжении 12 *мин* всегда 3 раза обновляли раствор вещества в ванночке. Контрольные опыты с одним из наименее стойких в растворе веществ — тифеном — показали, что в этих условиях активность тифена в щелочной среде может снизиться за счет гидролиза не более, чем на 10%.

Но при переходе от pH 6,0 к pH 10,0 активность тифена уменьшалась в 10 раз (на 90%). Такое изменение активности, очевидно, не могло являться следствием щелочного гидролиза вещества.

Обращает на себя внимание тот факт, что при pH 6,0 сила холинолитического действия изучавшихся нами третичных соединений с pK от 7,0 до 9,0 существенно не зависела от характера ионизирующего радикала при азоте (H или CH_3, H или C_2H_5). В то же время характер ионизирующего радикала при азоте (H или CH_3) имеет очень большое значение для действия АХТ. Даже при pH 7,0, когда больше 95% его молекул ионизировано, АХТ все же приблизительно в 200 раз слабее ацетилхолина. Это согласуется с данными Розенберга и др. (Rosenberg, Higman, 1960). Возможно, что для возбуждающего действия на холинорецептор точное стерическое соответствие катионной головки вещества анионному пункту холинорецептора имеет большее значение, чем для осуществления холинолитических эффектов. О важном значении стерического фактора для возбуждающего действия веществ на холинорецептор говорят и результаты наших опытов с никотином.

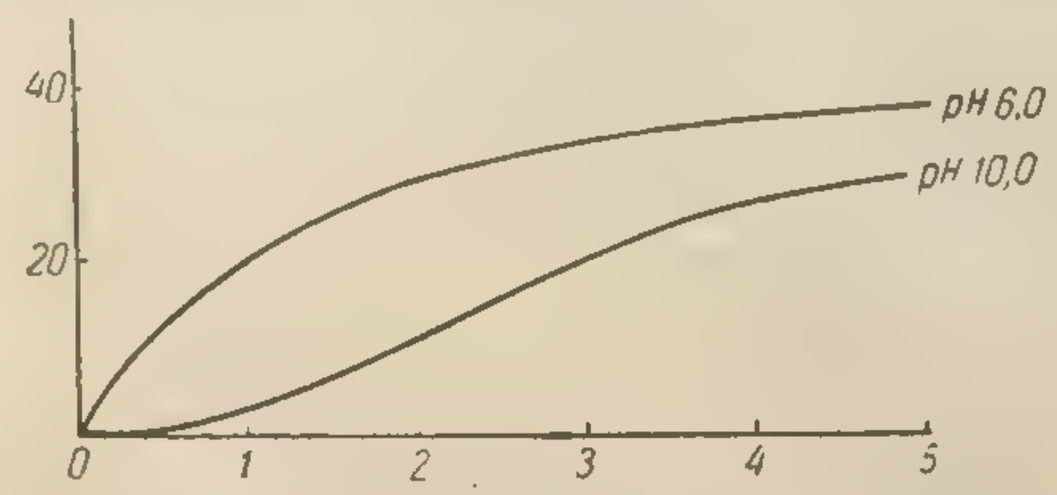


Рис. 4. Значение длительности контакта АХТ с мышцей для оценки активности вещества. Запись сокращений изолированной прямой мышцы живота лягушки, вызванных АХТ ($3 \cdot 10^{-5}$) при pH 10,0 и pH 6,0.

По оси ординат — высота сокращения мышцы; по оси абсцисс — время (в минутах).

По данным Ларсона и Хаага (Larson, Haag, 1943), Барлоу и Добсона (Barlow, Dobson, 1955), Джиллиса и Льюиса (Gillis, Lewis, 1956) и Э. В. Зеймаль и Р. С. Рыболовлева (1957), при pH крови периферическое действие йодметилата никотина выражено слабее или, по крайней мере, не сильнее, чем у никотина-основания. Сопоставляя эти данные с результатами наших опытов, важно учесть, что pK азота в пирролидиновом кольце молекулы никотина равен 8,7 (см. Уэтерби — Weatherby, 1940). Следовательно, при обычных условиях опыта (pH 7,9—7,4) никотин на 85—95% ионизирован. Процент ионизированных молекул йодметилата никотина (100%) лишь незначительно выше, чем процент ионизированных молекул никотина-основания.

Молекула никотина-основания, очевидно, стерически хорошо соответствует холинорецептору. Об этом свидетельствует высокая активность вещества. Введение в молекулу еще одной CH_3-группы, мало сказываясь на степени ионизации, может лишь изменить степень стерического соответствия. Можно думать, что в результате метилирования азота пирролидинового кольца активность никотина не столько выигрывает за счет приобретения способности к полной ионизации, сколько проигрывает за счет стерического фактора.

Наши данные (Н. К. Фруентов, 1961а, б и здесь) о значении pH для эффективности содержащих третичный азот холинолитиков и хо-

линомиметиков согласуются с результатами Бартелса и др. (Bartels a. oth., 1960), Розенберга и др. (1960) и Розенберга и Хайгмана (Rosenberg a. Higman, 1960) о значении pH для действия новокаина, тертракаина, дибукаина, эзерина, третичного аналога прозерина и АХТ на электрическую активность изолированной одиночной электрической пластинки электрического органа Electrophorus electricus. При подкислении среды действие этих третичных аминов тоже усиливается.

Возможно, что избирательность центрального холинолитического действия некоторых третичных аминов (С. В. Аничков, 1958, 1959, 1961; П. П. Денисенко, 1961, и др.) отчасти обусловлена более высокой степенью их ионизации при pH ликвора, чем при pH крови (см. например Manfredi, 1962, и др.).

Чрезвычайно интересен тот факт, что при pH 10,0, когда степень ионизации третичных аминов равна нулю (П-31) или очень мала, препараты все же не лишены холинолитического действия. По-видимому, положительный заряд на азоте, имея значение для силы блокирующего действия вещества на холинорецептор, не является безусловно необходимым компонентом молекулы холинолитика. Такое предположение согласуется с данными Функе и др. (Funce u. and., 1959), в опытах которых 3,3-диметил-1-бутиловый эфир бензиловой кислоты по холинолити-

Таблица 3

Значение метилсульфометилирования некоторых фосфорорганических соединений для их способности ингибировать истинную и ложную холинэстеразы и трибутириназу in vitro

Вещества	$pI_{50}(M)$		
	истинной холинэстеразы	ложной холинэстеразы	трибутириназы
$(C_2H_5O)(CH_3)P(=O)-S-C_2H_4-S-C_2H_5$	6,14	5,68	4,66
$(C_2H_5O)(CH_3)P(=O)-S-C_2H_4-\overset{+}{S}(CH_3)-C_2H_5 \cdot \overset{-}{S}O_4CH_3$	9,00	8,22	4,15
$(C_2H_5O)_2P(=O)-S-C_2H_4-S-C_2H_5$	5,92	—	<5,11 (на 26%)
$(C_2H_5O)_2P(=O)-S-C_2H_4-\overset{+}{S}(CH_3)(C_2H_5) \cdot \overset{-}{S}O_4CH_3$	7,40	—	<3,57 (на 18%)

ческой активности лишь немного уступал своему азотсодержащему аналогу — бенактизину (амизилу).

Холинолитическая активность изучавшихся четвертичных аммониевых соединений не снижалась в щелочной среде, но при pH 6,0 она была в большинстве случаев несколько ниже, чем при pH 8,0 и 10,0. Аналогичные данные получили Хори (Hori, 1927) и Пэйн (Payne, 1960), изучавшие значение ацидоза для действия тубокурарина in vivo, а также Уилсон и Бергман (1950), в опытах которых антихолинэстеразное действие простигмина резко ослабевало при подкислении среды до pH 6,0. Возможно, что при значительном подкислении среды изменяется степень ионизации функциональных групп холинорецептора, что ослабляет его взаимодействие с изучавшимися веществами (Segre, 1960; Fukuya, 1960). Это можно рассматривать и как частное проявление ослабления способности белков сорбировать неорганические и органические соединения в кислой среде (Леб — Loeb, 1924; В. Паули, 1928; А. М. и М. Л. Петрунькины, 1927, 1928; В. М. Карасик и др., 1928; Л. И. Борисов и др., 1929, и др.). В условиях наших опытов оно выражено слабо, так как pH среды был не ниже 6,0.

Повышение активности третичных аминов при увеличении степени их ионизации свидетельствует о важном значении установления ионной связи для взаимодействия веществ именно с холинорецепторами. Далеко не во всех случаях увеличение степени ионизации вещества усиливает его эффект (Э. Альберт, 1953). В тех случаях, когда образование ионной связи не имеет значения для взаимодействия вещества с рецептором, увеличение степени ионизации может даже ослабить эффект. Это можно видеть и на примере взаимодействия разных ферментов с их ингибиторами (табл. 3).

Метилсульфометилаты препарата Гд-7 и изосистокса значительно сильнее своих неионизированных аналогов по способности ингибировать холинэстеразу — фермент, естественным субстратом которого является полностью ионизированное вещество — ацетилхолин. Это свидетельствует о наличии анионного пункта в составе активного центра молекулы холинэстеразы. В то же время метилсульфометилаты этих веществ слабее своих неионизированных аналогов ингибируют филогенетически более древний фермент — трибутириназу, естественный субстрат которой (трибутирин) не ионизирован.

Приведенные в настоящей работе данные можно расценивать как одно из прямых доказательств наличия анионного пункта в структуре холинорецепторов изучавшихся объектов.

Выводы

1. На изолированной прямой мышце живота лягушки Н-холинолитическое действие содержащих третичный азот веществ — хлоргидратов арпенала, амизила, апрофена, дифацила, тифена, пентафена и ципенама — наиболее сильно выражено при pH 6,0. При переходе к pH 10,0 активность этих веществ уменьшается в 5—10 раз. Аналогично меняется и М-холинолитическая активность хлоргидратов пентафена и ципенама (опыты на изолированной кишке кошки).

2. Холиномиметическое действие никотина-основания и диметиламиноэтилацетата на прямую мышцу живота лягушки при переходе от pH 6,0—7,0 к pH 10,0 тоже ослабевает в 5—10 раз.

3. При изменениях pH фармакологическая активность третичных аминов — холиномиметиков и холинолитиков — меняется параллельно изменению степени ионизации этих веществ в растворе. Это говорит о наличии и важном значении анионного пункта в изучавшихся нами холинорецепторах.

4. Диметиламиноэтилацетат и при практически полной ионизации в 200 раз слабее ацетилхолина. Следовательно, для возбуждения холинорецепторов молекула вещества должна не только иметь положительный заряд на азоте, но и должна максимально соответствовать структуре анионного пункта холинорецептора. Для холинолитического действия веществ стерическое соответствие менее важно.

5. Активность четвертичных аммониевых производных изучавшихся холинолитиков в кислой среде несколько ослабевает.

ЛИТЕРАТУРА

Альберт Э. Избирательная токсичность. М., 1953.
Аничков С. В. Ежегодник ИЭМ, Л., 1958, 3, 153—157.
Аничков С. В. Congr. intern. sci. fisiol., 2Ist Congr. 1—5, (Buenos Aires, 1959).
Аничков С. В. Ann. Rev. Pharmac., 1961, 1, 21—28.
Борисов Л. И., Петрунькина А. М., Петрунькин М. Л. Арх. биол. наук, 1929, 29, 4, 455—459.
Денисенко П. П. Бюлл. экспер. биол., 1961, 3, 74—77.
Зеймаль Э. В. и Рыболовлев Р. С. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, Л., 1957, 338.
Карасик В. М., Петрунькина А. М. и Петрунькин М. Л. Арх. биол. наук, 1928, 28, 4, 441—450.
Паули В. Белки и коллоиды. Пер. с нем. М. — Л., 1928.
Петрунькина А. М. и Петрунькин М. Л. Арх. биол. наук, 1927, 27, 2, 219.
Михельсон М. Я. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, под ред. М. Я. Михельсона, Л., 1957.
Фруентов Н. К. Фармакол. и токсикол., 1961, 6, 759.
Фруентов Н. К. В сб.: Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции, Свердловск, 1961, 284.
Barlow R. B. Introduction to chemical pharmacology. London — N. Y., 1955.
Barlow R. B., Dobson N. A. J. Pharmacol. (Lond.), 1955, 7, 27.
Bartels E., Dettbarn W. D., Higman H., Rosenberg P. Biochem. a Biophys. Res. Comm., 1960, 2, 316—319.
Bovet D., Bovet-Nitti F. Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif. Ed. S. Karger, S. A. Bale, 1948.
Fukuya M. Bull. Kobe Med. Coll., 1960, 19, 1, 133—139.
Funke A. B. u. a. Arzneimittel-Forsch., 1959, 9, 573.
Gillis C. H., Lewis J. J. J. Pharmacol., (Lond.), 1956, 8, 46.
Hori S. Folia Pharmacol. Japon., 1927, 4, 205, Ber. ges. Physiol., 1927, 40, 457.
Larson P. S., Haag H. B. J. Pharmacol. exp. Ther., 1943, 77, 343.
Loeb I. Proteins and theory of colloidal behaviour. N. Y., 1924.
Manfredi F. J. Lab. clin. Med., 1962, 59, 1, 128—136.
Payne J. P. Acta Anaesth. Scand., 1960, 4, 83.
Rosenberg P., Higman H. Biochem. Biophys. Acta, 1960, 45, 348.
Rosenberg P., Higman H., Nachmansohn D. Biochim. Biophys. Acta, 1960, 44, 151.
Segre G. Arch. Int. Pharmacodyn., 1960, 124, 53.
Weatherby J. H. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1940, 45, 284.
Wilson I. B., Bergmann F. J. Biol. Chem., 1950, 185, 479.

К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т. А. Мельникова и *Р. Н. Зозуля*

Кафедра фармакологии Ленинградского химико-фармацевтического института

Попытки исследователей XIX в. проникнуть в сложный процесс внешнесекреторной функции поджелудочной железы привели лишь к открытию отдельных элементов деятельности этого важного для жизни органа.

Только предложенный И. П. Павловым новый метод (выведение протока поджелудочной железы) дал возможность исследовать внешнесекреторную функцию железы в условиях хронического опыта и способствовал изучению процесса в целом.

Фундаментальными работами И. П. Павлова и его многочисленных учеников было показано, что количество и качество внешнего секрета поджелудочной железы зависит: от качества пищевого раздражителя, состояния блуждающего и симпатического нерва и от «психических» факторов. Было установлено также, что жир и соляная кислота являются физиологическими возбудителями внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы.

Работами отечественных гистологов (Л. В. Олеандров, 1940; Б. А. Долго-Сабуров, 1951; В. Ю. Первушин, 1956, 1957, и др.) было показано наличие мощного нервного аппарата в поджелудочной железе, который и обеспечивает зависимость ее деятельности от нервной системы (А. В. Соловьев, 1959).

Наличие сложной регуляции поджелудочной железы объясняет ее чувствительность к различного рода воздействиям и дает широкую возможность влиять на нее фармакологическими веществами.

Целью данного исследования являлось изучение влияния некоторых нейротропных веществ на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Современная терапия широко применяет подобные

вещества для лечения желудочных и других заболеваний. В то же время влияние их на внешнесекреторную функцию не изучено, судя по отсутствию в доступной нам литературе подобных работ.

Изучению подвергались три вещества: аникаин, спазмолитин и тетамон-И.

Свое внимание мы остановили на этих трех веществах исходя из того, что в лаборатории проф. С. В. Аничкова (Т. А. Мельникова, 1954) было подробно изучено их влияние на секреторную функцию слюнных, желудочных и кишечных желез. Было интересно выявить, подчиняется ли внешнесекреторная деятельность поджелудочной железы тем же закономерностям при воздействии фармакологических веществ, как желудочные, кишечные и слюнные железы.

Опыты по изучению внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы мы проводили на собаках с выведенным наружу большим протоком этой железы (по И. П. Павлову).

Всего под наблюдением было четыре собаки (Белка, Марс, Волчок и Сигнал). Животных ставили в станок на четыре часа через 17—18 часов после последнего приема пищи. Отделение поджелудочного сока регистрировали каждые 15 *мин.* В часовой порции сока определяли содержание ферментов (амилазы по Вольгемуту, трипсина по Метту, липазы — методом титрования едкой щелочью). В течение первого часа опыта собирали сок у голодного животного и, если отделение его не превышало 0,5—1,5 *мл*, то на собаке ставили опыт. В последующие часы (первый, второй и третий часы секреции) наблюдали за количеством поджелудочного сока в ответ на дачу пищевого раздражителя (мяса 100 *г*, или молока 400 *мл*, или жира 50 *мл*). В опытные дни вводили в бедренную вену аникаин (в дозе 5 *мг/кг*), спазмолитин (5 *мг/кг*) или тетамон-И (10 *мг/кг*) за 5—7 *мин* до дачи пищевого раздражителя. Точки приложения действия испытуемых веществ на секрецию выяснялись с помощью фармакологических анализаторов. С одной стороны, это были препараты, усиливающие секреторную функцию железы путем возбуждения либо холинорецепторов (пилокарпин), либо адренорецепторов (соляная кислота), с другой стороны, вещества, возбуждающие центральную нервную систему (коразол).

Результаты опытов. Первая серия наших опытов поставлена с изучением влияния испытуемых веществ на поджелудочную секрецию, вызванную дачей молока. Опыты поставлены на двух собаках — Белке и Марсе.

Проведенные наблюдения показали, что введение всех трех веществ угнетает внешнюю секрецию поджелудочной железы, но степень угнетения и длительность его зависят от введенного вещества и функционального состояния поджелудочной железы.

После определения фона секреции поджелудочной железы на молоко приступили к опытам с введением аникаина. Как видно из рис. 1, введение аникаина у Марса вызвало резкое угнетение поджелудочной секреции, что проявилось во все часы наблюдения. У Белки мы также отметили резкое угнетение поджелудочного сокоотделения, но оно наиболее резко проявилось в первые 2 *ч* опыта и к треть-

ему часу секреция имела тенденцию к повышению. Ферментативная активность сока также изменилась в сторону уменьшения.

В течение трехчасового периода наблюдения у обеих собак отмечалось понижение активности амилазы, трипсина и липазы в часовых порциях сока.

Опыты с введением тетамона-И. Введение тетамона-И тем же животным вызвало угнетение секретообразования в поджелудочной железе, вызванное молоком (см. рис. 1), но в сравнении с аникаином оно проявлялось значительно слабее. У Марса угнетение секреции тетамоном-И было тоже более выражено, чем у Белки.

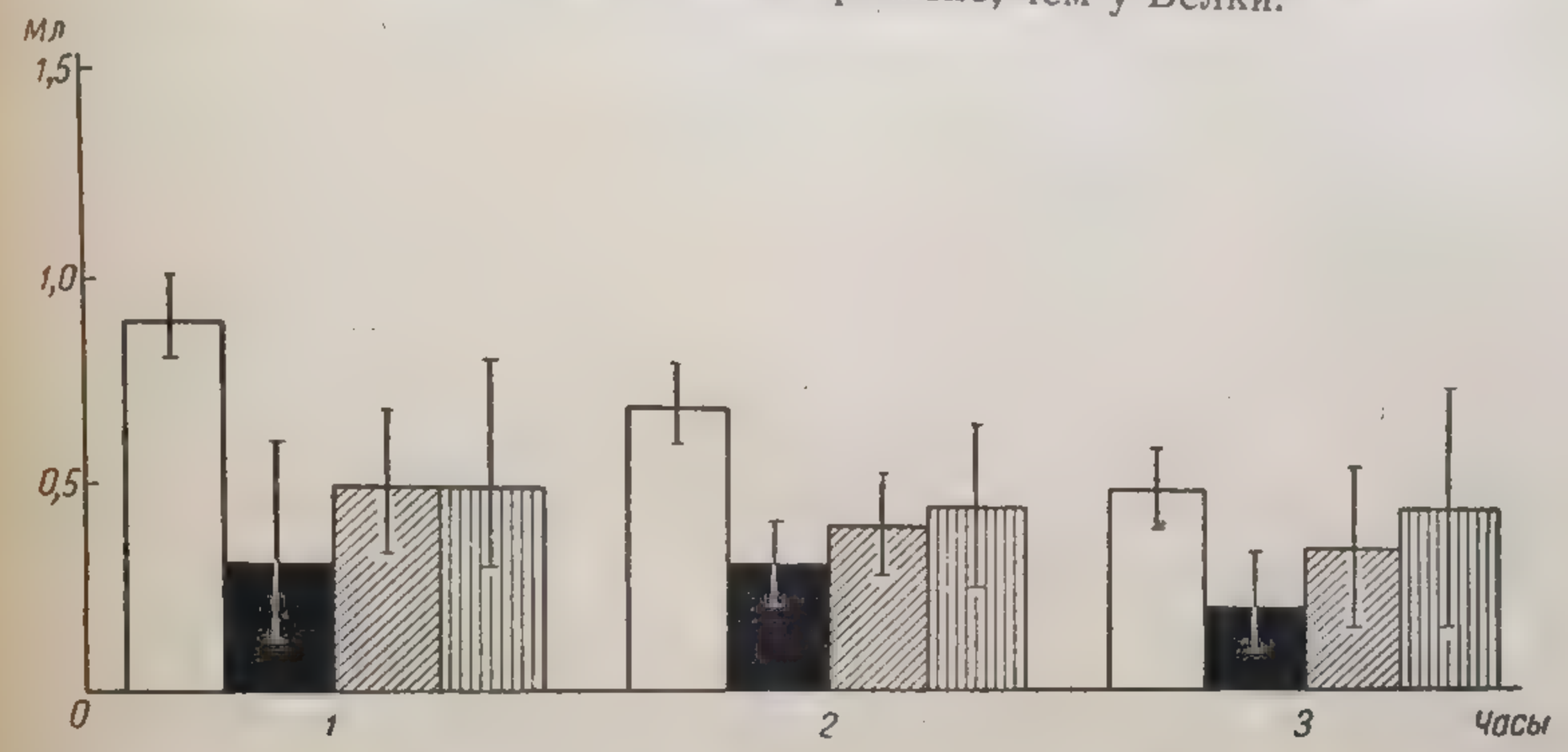


Рис. 1. Влияние аникаина, тетамона-И и спазмолитина на внешнюю секрецию поджелудочной железы, вызванную дачей молока (средние данные, полученные в опытах на собаке Марс).

Незаштрихованные столбики — контроль (молоко); черные столбики — аникаин; столбики с косой штриховкой — ТЭА; столбики с прямой штриховкой — спазмолитин.

Интересны результаты по изучению ферментативной активности панкреатического сока, полученного у собак после введения тетамона-И. В 1 и 2-й *ч* наблюдалось повышение амилолитической активности в часовых порциях сока у обеих собак и значительное снижение ее в 3-й *ч* секреции (на 40% в сравнении с контрольными днями этого часа секреции). Трипсиногенная активность сока не изменялась в 1-й *ч* и во 2-й и снизилась в 3-й *ч* секреции. В отношении липолитической активности сока не удалось наблюдать каких-либо изменений в сравнении с контрольными днями.

Опыты с введением спазмолитина. Введением спазмолитина также удалось затормозить секрецию поджелудочной железы, вызванную дачей молока (см. рис. 1). Как видно из рисунка, спазмолитин оказал наиболее сильное угнетение в 1-й *ч* секреции, а во 2 и 3-й — это действие проявилось значительно слабее. Такие же результаты мы получили у второй собаки. Амилолитическая активность была увеличена во всех порциях сока у Марса. Трипсиногенная активность

снизилась в сравнении с контролем, а липолитическая снизилась в 1-й *ч* секреции и повысилась во 2-й и 3-й *ч*.

Вторая серия опытов была поставлена на Марсе и Волчке с изучением влияния аникаина, тетамона-И и спазмолитина на секрецию поджелудочной железы, вызванную дачей мяса.

Опыты с введением аникаина. Введение аникаина вызвало значительно более резкое торможение в 1-й *ч* панкреатической секреции, вызванной дачей мяса (рис. 2) в сравнении с торможением секреции, вызванной дачей молока.

Такие результаты мы получили у обеих собак. В течение 2-го *ч* наблюдалось увеличение секреции и в течение 3-го *ч* секреция была близка к таковой в контрольных наблюдениях. Амилолитическая и трипсиногенная активность сока в часовых порциях снизилась в 1-й и 3-й *ч* секреции. Во 2-й *ч* секреции отмечалось увеличение трипсина в часовой порции сока. Ввиду малого количества сока липолитическая активность не определялась.

Опыты с введением тетамона-И. При введении тетамона-И собакам мы наблюдали у них резкое угнетение сокоотделения поджелудочной железы, вызванное дачей мяса, во все часы секреции (см. рис. 2). Наиболее резко это угнетение проявилось в 1-й и 2-й *ч*. У Волчка наибольшее угнетение сокоотделения наблюдалось во 2-й *ч*. У обеих собак в 3-й *ч* секреция оставалась еще на низком уровне. В ферментной активности сока также отмечались значительные изменения. Количество амилазы в часовой порции резко снизилось во все 3 *ч* опыта, но особенно резко в 1-й *ч* секреции (на 81%). Такие же изменения в сторону резкого угнетения трипсинообразования наблюдались в 1-й *ч* секреции (на 75%), во 2-й и 3-й они были выражены менее резко (на 30%).

Опыты с введением спазмолитина. Введение спазмолитина животным способствовало у них также угнетению сокообразования поджелудочной железы, вызванному мясом (см. рис. 2), которое наблюдалось все 3 *ч* опыта.

Надо отметить, что угнетение было менее выражено, чем при введении аникаина и тетамона-И. Если сравнить данные, полученные у Марса и Волчка, то у Марса угнетение было наиболее выражено в 1-й и 2-й *ч* (на 78% и на 56%), а у Волчка в 1-й *ч* (на 50%). К 3-му *ч* секреции обычно наблюдалась ее нормализация. Активность амилазы, трипсина и липазы сильно падала в 1-й *ч* наблюдения, а во 2-й и 3-й содержание ферментов в часовых порциях сока приближалось к таковому в контроле.

Третья серия опытов поставлена на Волчке и Сигнале и посвящена изучению влияния испытуемых веществ на поджелудочную секрецию, вызванную введением персикового масла. В этой серии экспериментов наблюдения велись в течение 2 *ч* после дачи жира.

Опыты с введением аникаина. Введение аникаина Сигналу вызвало резкое угнетение у него поджелудочной секреции, вызванной введением масла (рис. 3). Угнетение ферментной активности сока мы также наблюдали при введении аникаина. Снизилось количе-

ство амилазы (на 20%) и трипсина (на 62%) в 1-й *ч* секреции. Во 2-й *ч* отмечалось снижение трипсиногенной активности на 22%, а амилазы на 73%.

Опыты с введением тетамона-И. Тетамон-И также способствовал угнетению секретообразования поджелудочной железы, вызванного введением масла (см. рис. 3), но это действие было слабее, чем при введении аникаина. Торможение поджелудочной деятельности после введения тетамона-И наиболее сильно проявилось в 2-й *ч* секреции (на 66%). Амилолитическая и трипсиногенная активность сока снизилась, особенно резко последняя (на 81 и 86%).

Опыты с введением спазмолитина. При введении спазмолитина мы наблюдали очень слабое угнетение секреции поджелудочной железы (рис. 4), вызванной введением масла. В 1-й и 2-й *ч* угнетение секреции не превышало 26—30%. Незначительное изменение наблюдалось в ферментной активности сока. Количество ферментов снизилось в часовых порциях всего на 20—33%.

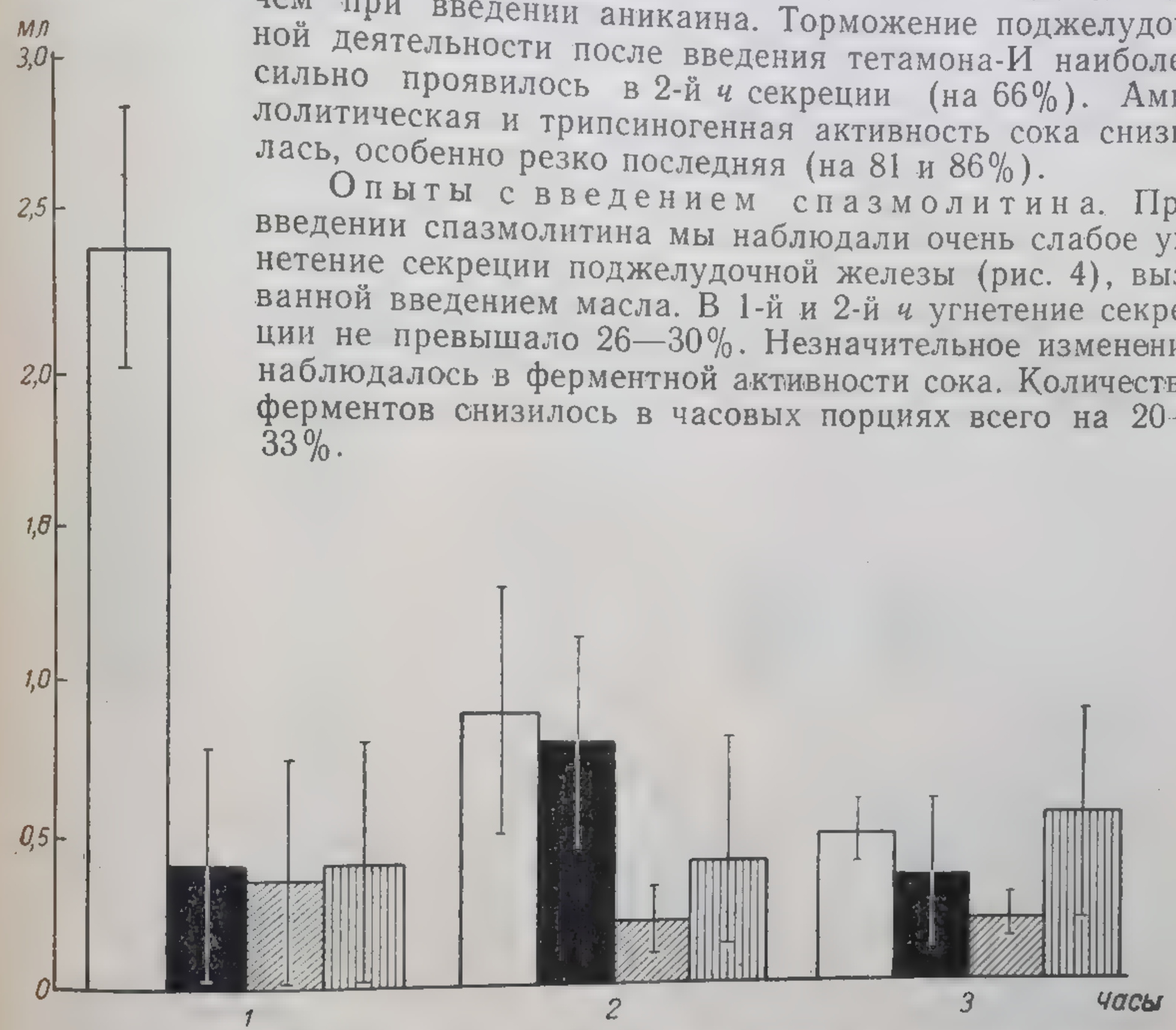


Рис. 2. Влияние аникаина, тетамона-И и спазмолитина на внешнюю секрецию поджелудочной железы, вызванную дачей мяса (средние данные, полученные в опытах на собаке Марс).

Обозначения те же, что и на рис. 1

Сравнивая степень угнетающего влияния аникаина, тетамона-И и спазмолитина на сокоотделение поджелудочной железы, вызванное различными раздражителями, необходимо отметить, что более резкое угнетение вызывает аникаин, слабее — тетамон-И и наиболее слабое торможение — спазмолитин.

Все изученные вещества оказывают более слабое угнетающее действие на секрецию поджелудочной железы, вызванную дачей молока.

Следующие серии опытов были поставлены с целью выявления механизма действия испытуемых веществ с применением фармакологических анализаторов.

Четвертая серия опытов была поставлена на трех собаках (Белке, Волчке, Сигнале). В этой группе опытов мы пытались выяснить влияние испытуемых веществ на поджелудочную секрецию, вызванную введением соляной кислоты.

Согласно опытам Ц. В. Сербенюк (1950) и А. В. Соловьева (1959) кислотная секреция

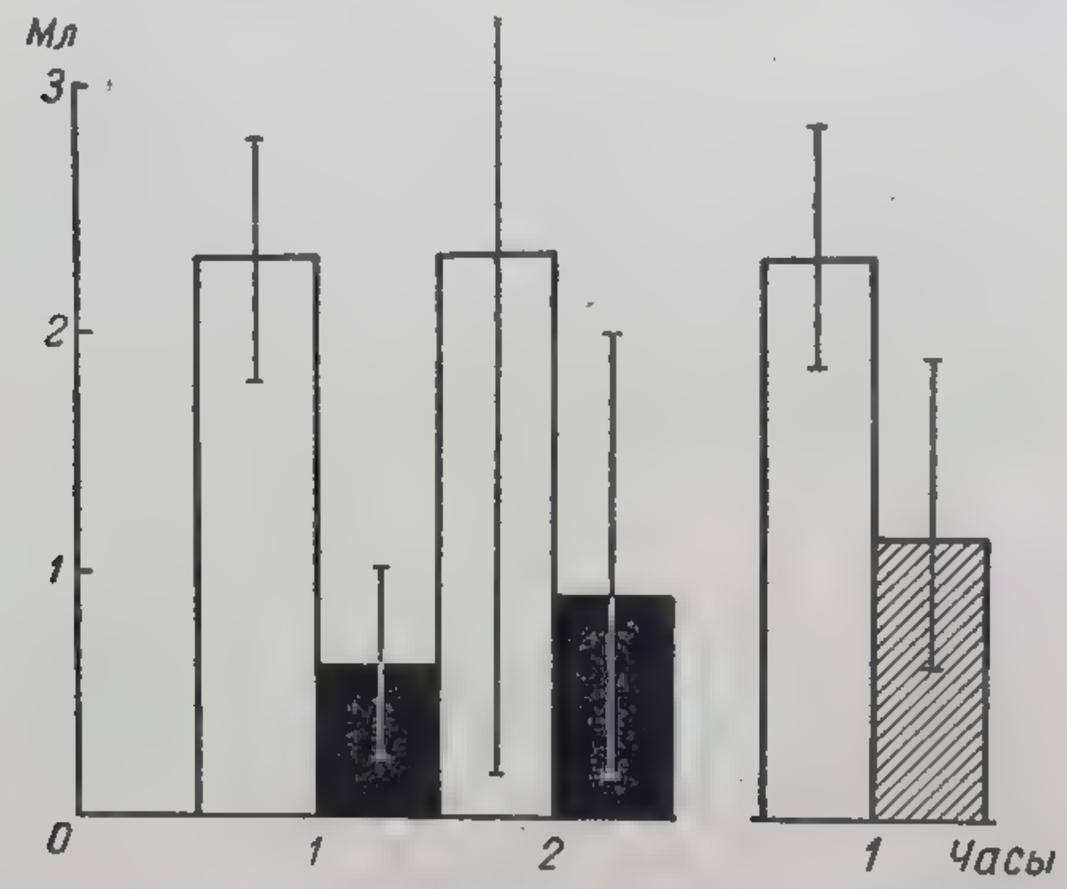


Рис. 3. Влияние аникаина и тетамона-И на внешнюю секрецию поджелудочной железы, вызванную дачей масла (средние данные, полученные в опытах на собаке Сигнал).

Незаштрихованные столбики — масло; черные столбики — масло + аникаин; столбики с косой штриховкой — масло + ТЭА.

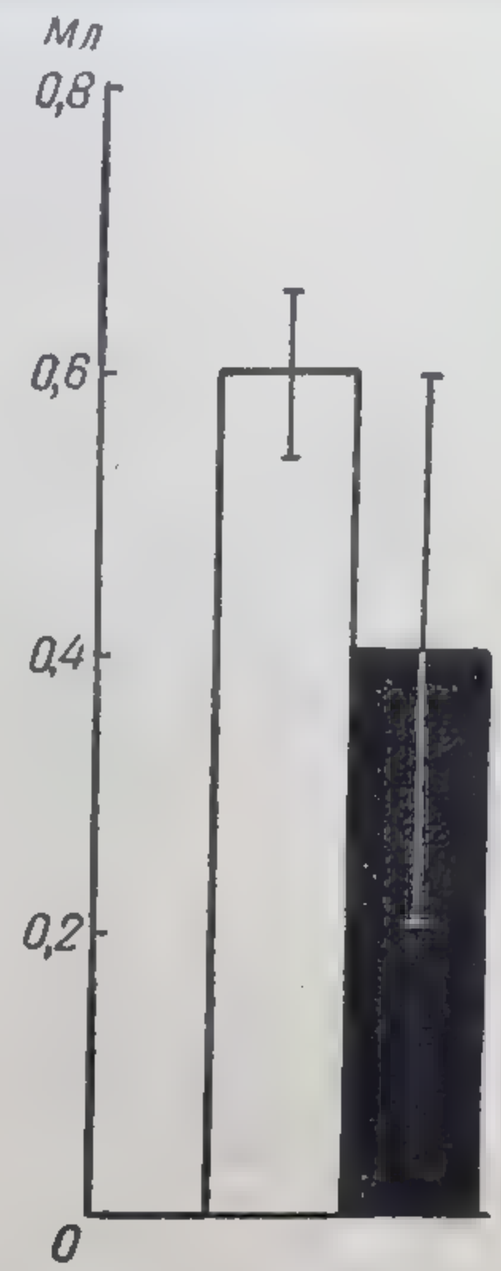


Рис. 4. Влияние спазмолитина на внешнюю секрецию поджелудочной железы, вызванную дачей масла (средние данные, полученные в опытах на собаке Волчок).

Незаштрихованный столбик — масло; черный столбик — масло + спазмолитин.

поджелудочной железы является результатом возбуждения симпатической нервной системы. После установления контрольного фона секреции, в ответ на введение соляной кислоты, мы приступили к изучению влияния на нее испытуемых веществ.

Опыты с введением аникаина. Как видно из рис. 5, введение аникаина Волчку ведет к уменьшению кислотной секреции. Такие же данные мы получили и у других собак. Амилолитическая и протеолитическая активность сока снижалась у всех собак.

Опыты с введением тетамона-И. Введение тетамона-И также вызвало угнетение кислотной секреции поджелудочной железы (см. рис. 5). Торможение секретообразования было менее выражено,

чем у аникаина. Содержание амилазы в соке увеличилось, а трипсина уменьшилось.

Опыты с введением спазмолитина. Эти опыты поставлены на Дымке и Волчке. Введение спазмолитина у той и другой собаки вызвало угнетение кислотной секреции (см. рис. 5), но степень угнетения была меньшей, чем при введении аникаина. Амилолитическая активность сока не изменилась, содержание трипсина уменьшилось, количество липазы также снизилось.

Таким образом, все три изученные вещества подавляют кислотную секрецию поджелудочной железы в неодинаковой степени.

Пятая серия опытов поставлена нами с изучением влияния аникаина, тетамона-И и спазмолитина на сокообразование поджелудочной железы, вызванное введением пилокарпина. Количество отделяющегося на пилокарпин сока регистрировалось в течение одного часа. Опыты поставлены на Марсе. Всего проведено 35 наблюдений.

Опыты с введением аникаина. После определения у животных фона пилокарпиновой секреции[1] собакам вводился аникаин. В этих условиях опыта вещество вызвало угнетение секреции. Ферментная активность тоже изменилась. Количество амилазы увеличилось на 34%, а трипсина и липазы снизилось на 43%.

Опыты с введением тетамона-И. Введение тетамона-И собакам в два раза усиливает пилокарпиновую секрецию поджелудочной железы. Общее содержание в часовой порции амилазы, трипсина и липазы увеличивается в $1^1/_2$—$2^1/_2$ раза.

Опыты с введением спазмолитина. Пилокарпиновая секреция поджелудочной железы под влиянием спазмолитина уменьшается на 64%. Содер-

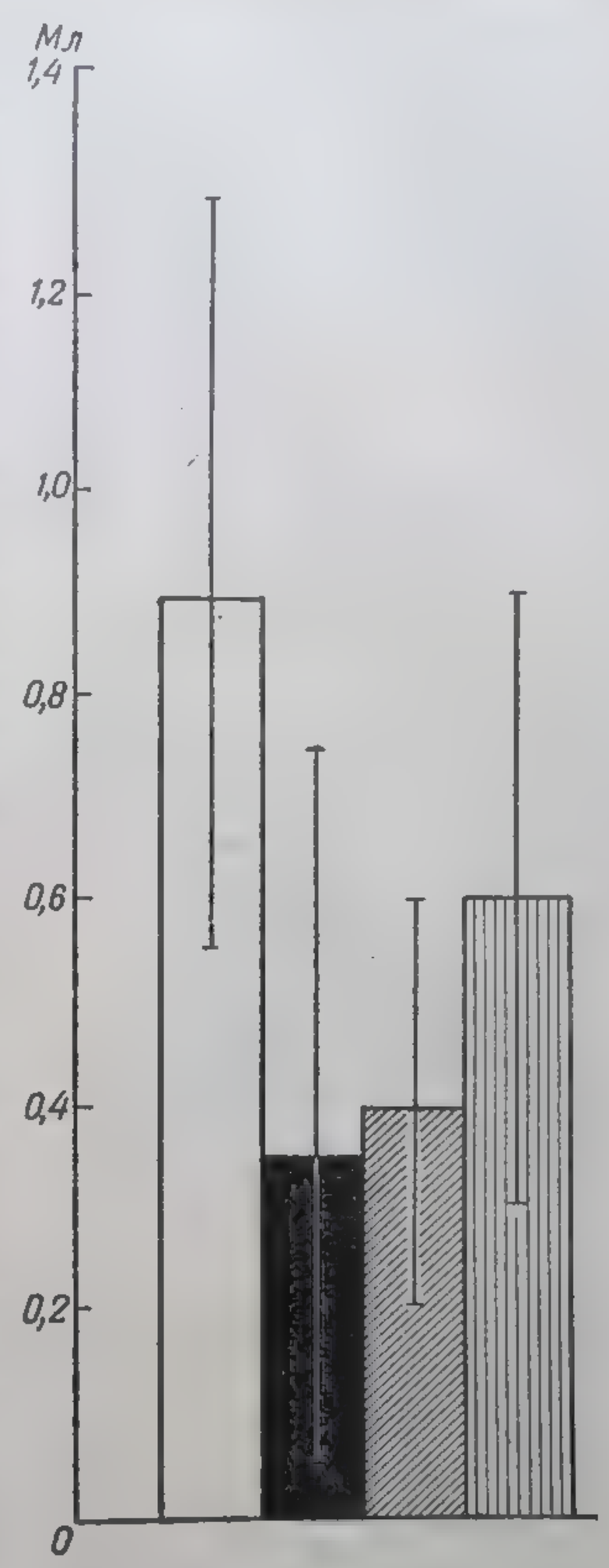


Рис. 5. Влияние аникаина, тетамона-И и спазмолитина на внешнюю секрецию поджелудочной железы, вызванную введением соляной кислоты (средние данные, полученные в опытах на собаке Волчок).

Незаштрихованный столбик — контроль HCl; черный столбик — аникаин + + HCl; столбик с косой штриховкой — ТЭА + HCl; столбик с прямой штриховкой — спазмолитин + HCl.

[1] Пилокарпиновой секрецией мы будет называть секрецию железы при введении пилокарпина.

жание амилазы уменьшилось на 14%, а трипсиногенная активность снизилась в 3 раза.

Последняя, шестая, серия опытов была поставлена нами с изучением влияния коразола на угнетение секреции поджелудочной железы, вызванное введением испытуемых веществ.

Опыты с введением аникаина с коразолом. Эта серия опытов была проведена на Марсе и Белке. Введение одного коразола ведет к незначительному снижению секреции поджелудочной железы в ответ на молоко и мясо. Введение же аникаина на фоне коразола не дает такого угнетения секреции, как один аникаин.

В опытах с введением спазмолитина с коразолом мы получили также частичное снятие угнетения поджелудочной секреции, вызываемого спазмолитином.

Введением коразола с тетамоном-И не удалось снять угнетение секреции поджелудочной железы, вызываемого этим препаратом.

Обсуждение результатов. В представленной работе изучено влияние аникаина, тетамона-И и спазмолитина на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы.

Основной нашей задачей было выяснить особенности действия каждого из препаратов с целью получить экспериментальное обоснование для их клинического использования при заболеваниях поджелудочной железы.

Согласно нашим опытам все изучавшиеся вещества оказывают угнетающее действие на секрецию поджелудочной железы. Однако каждое из них имеет свои особенности, которые связаны с различной чувствительностью к ним разных отделов рефлекторной дуги. Преимущественное действие веществ на различные звенья рефлекторной дуги мы выявили методом фармакологического анализа. В качестве фармакологических анализаторов применили вещества, которые обладают избирательным действием на секретгорную иннервацию (пилокарпин, соляная кислота, коразол).

Изучение действия испытуемых веществ на секрецию поджелудочной железы, вызванную введением молока, мяса или жира показало, что наиболее сильное угнетающее влияние оказывает аникаин, затем тетамон и слабее всего влияет спазмолитин. Способность веществ снимать действие соляной кислоты можно было рассматривать как угнетающее действие изучаемых веществ на симпатическую нервную систему. Но в то же время кислотная секреция поджелудочной железы не снимается полностью эрготоксином (А. В. Соловьев), следовательно, в этом действии может принимать участие и блуждающий нерв. Участие возбуждения блуждающего нерва в кислотной секреции поджелудочной железы было показано и в опытах Ц. В. Сербенюк.

Согласно полученным данным наиболее резкое угнетение кислотной секреции железы дает введение аникаина, слабее действует тетамон-И и еще слабее спазмолитин. Видимо, более сильное действие аникаина обусловлено его способностью блокировать ганглии и периферические холинорецепторы.

Способность веществ снимать действие пилокарпина рассматривалась нами как их блокирующее влияние на М-холинореактивные системы секреторных клеток. Чтобы выяснить, действует ли исследуемое вещество на центральное звено рефлекторной дуги, мы провели анализ с помощью коразола. Если угнетающее действие испытуемых веществ на панкреатическую секрецию уменьшалось под влиянием коразола, мы относили это на счет центрального влияния препаратов. Если исследуемое вещество не снимало действия пилокарпина и не изменяло своего влияния при введении с коразолом, его действие можно было отнести к ганглионарному — блокаде промежуточного звена рефлекторной дуги. Коразол не снимал угнетающего действия тетамона на секрецию поджелудочной железы, с другой стороны, тетамон не снимал пилокарпиновой секреции, а наоборот, усиливал ее. Отсюда можно сделать вывод, что угнетение секреции поджелудочной железы зависит от его ганглиолитического действия. Угнетающее влияние аникаина и спазмолитина на панкреатическую секрецию частично снимается коразолом. Из этого можно заключить, что в их действии на секрецию играет роль угнетение ими центрального звена рефлекторной дуги. С другой стороны, оба частично снимают гиперсекрецию, вызванную пилокарпином.

Если сравнить опыты по антагонизму коразола со спазмолитином, с одной стороны, и коразола с аникаином, с другой стороны, видно, что угнетение секреции в первом случае снимается коразолом в большей степени, чем во втором. Отсюда вывод, что в угнетении секреции поджелудочной железы спазмолитином большую роль по сравнению с аникаином играет его центральное дейтвие. Действие аникаина носит более периферический характер и этим, видимо, нужно объяснить его более выраженное угнетающее влияние на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы.

Все три изученных нами вещества могут быть использованы во всех случаях, когда врач стремится уменьшить интенсивность центральных нервных импульсов, идущих к панкреатической железе, и таким образом обеспечить функциональный покой больному органу. В то же время, применяя эти вещества при других заболеваниях, врач должен учитывать способность их резко подавлять секреторную функцию панкреатической железы.

ЛИТЕРАТУРА

Долго-Сабуров Б. А. В сб.: Нервная регуляция кровообращения и дыхания. Тез. докл. объедин. сессии отд. мед. биол. наук и отд. клин. медицины АМН СССР с участием Рязанского мед. ин-та, Рязань, 1951, 21.

Мельникова Т. А. Влияние некоторых новых холинолитических веществ (аникаина, дифацила и тетамона) на секреторную функцию пищеварительного тракта. Автореф. дисс., 1954.

Олеандров Л. В. Опыт микрофармакологического исследования иннервации поджелудочной железы. Дисс., М., 1940.

Первушин В. Ю. Вестн. хир., 1957а, 1, 41—46.

Первушин В. Ю. Вестн. хир., 1957б, 7, 47—54.

Сербенюк Ц. В. Докл. АН СССР, 75, 1, 1950, 145.

Соловьев А. В. Новые данные о секреторной функции желудка и поджелудочной железы. М. — Л., 1959.

К ФАРМАКОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ

П. Е. Мотовилов

Отдел фармакологии (зав. отделом — действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков) ИЭМ АМН СССР

На протяжении ряда последних лет особое внимание исследователей привлекает оптическая изомерия (Н. А. Искарев, 1959; Кашни — Cushny, 1926; Хэгер и Смит — Hager, Smith, 1952; Long, Luduena, Tullar et al., 1956). Вопрос о влиянии оптической стереоизомерии на активность соединений до сих под остается не исследованным.

Настоящая работа посвящена сравнительному изучению оптически активных соединений, содержащих в своей молекуле один асимметрический атом углерода. Синтез исследованных соединений был осуществлен в химической лаборатории отдела фармакологии ИЭМ АМН СССР Н. И. Кудряшовой и на химическом факультете ЛГУ — Н. И. Дьяконовым. Всего было синтезировано восемь соединений. Все соединения являются оригинальными. По химическому строению часть их (ИЭМ-339, 340, 380, 381) является диалкиламиноацетанилидами, а часть (ИЭМ-374, 375, 376, 377) — сложными эфирами циклопропанкарбоновой кислоты, химическое строение указанных соединений представлено в таблице. Наличие в молекулах этих соединений одного асимметрического атома углерода позволило провести разделение их на оптические антиподы. Из данных, представленных в таблице, видно, что каждая пара оптически активных антиподов вращает плоскость поляризованного света на одинаковые углы, но в противоположном направлении. По своим химическим и физико-химическим свойствам каждая пара оптических антиподов тождественна между собою.

При оценке фармакологической активности изучаемых соединений исследовали местноанестезирующее действие, токсичность, ганглиоблокирующее, местнораздражающее действие.

Токсичность определяли на белых мышах. LD_{50} устанавливали по Беренсу. Растворы вводили внутрибрюшинно. При сопоставлении ре-

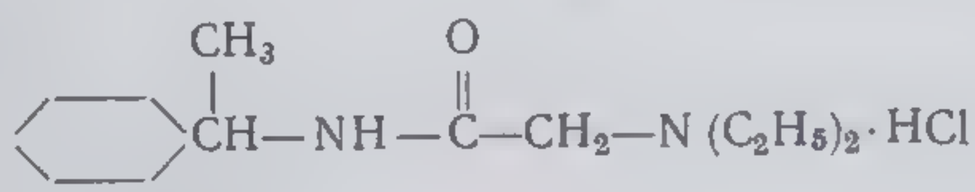
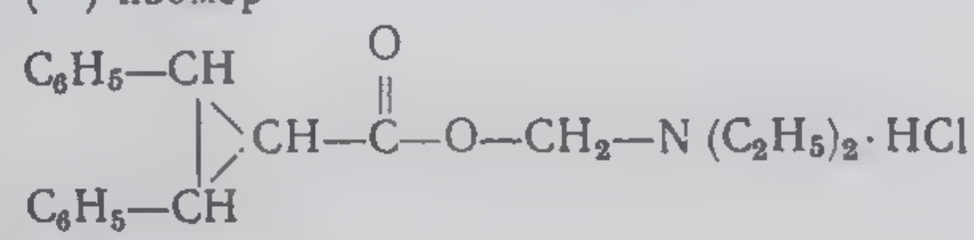
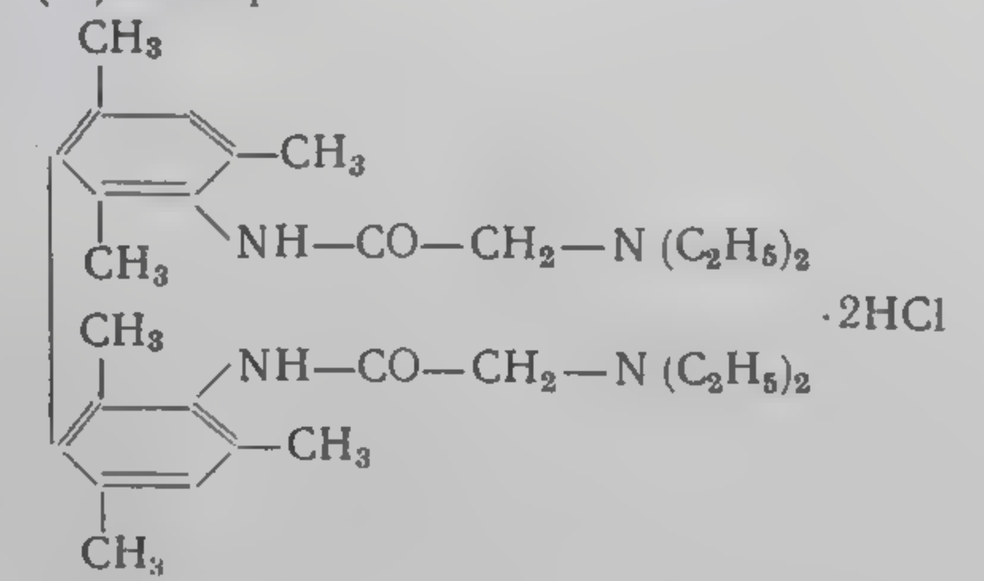
зультатов было установлено, что наименьшей токсичностью из всех обследованных соединений обладает ИЭМ-380. LD_{50} для него равняется 550 *мг/кг*, в то время как для оптического антипода (ИЭМ-381) LD_{50} равна 300 *мг/кг*. Несколько менее убедительна разница в токсичности между оптическими антиподами ИЭМ-339 и ИЭМ-340 и совершенно отсутствует у производных дифенилциклопропанкарбоновой кислоты (ИЭМ-376, ИЭМ-377). Однако разница в токсичности между цис- и транс-изомерами (ИЭМ-374 и ИЭМ-375) имеет место и в этом последнем случае.

Местноанестезирующее действие. При изучении местноанестезирующего действия исследовали терминальную и проводниковую анестезию. Первую определяли на роговице глаза кролика по методу Ренье. Последнюю выявили в острых опытах на кошках, применяя дозированное от электронного стимулятора раздражение центрального отрезка малоберцового нерва с регистрацией дыхания и кровяного давления.

Установлено, что все соединения, за исключением ИЭМ-339, обладают местноанестезирующим действием в различной степени. Так, например, в первой паре оптических антиподов (ИЭМ-339, ИЭМ-340) местноанестезирующим действием обладает (—)-изомер (ИЭМ-340). Причем выраженной оказалась только проводниковая анестезия при применении высоких концентраций (1—2%-ного раствора). У следующей пары оптических антиподов (ИЭМ-380, ИЭМ-381) выявлено поверхностноанестезирующее действие. Наибольший эффект в данном случае был обнаружен при применении (+)-изомера (ИЭМ-381) (см. таблицу). В группе соединений — производных дифенилциклопропанкарбоновой кислоты: ИЭМ-374, 376, 377 (см. таблицу) — все соединения в концентрации от 0,1 до 2% обладают местноанестезирующим действием, вызывая анестезию как проводниковую, так и терминальную. Длительность анестезирующего действия колеблется от 10—15 *мин* до 3—4 *ч* в зависимости от концентрации. При местноанестезирующем действии все препараты данной группы вызывают значительное раздражение конъюнктивы глаза кролика. В связи с последним обстоятельством чрезвычайно затрудняется более тонкая дифференциация местноанестезирующей активности данных соединений. Однако при применении малых концентраций было установлено, что препарат ИЭМ-377 является более активным по сравнению со своим оптическим антиподом. Так, например, его местноанестезирующий эффект на роговице глаза кролика выражается индексом Ренье, равным 1165±114, в то время как его оптический антипод ИЭМ-376 вызывает анестезию, выражающуюся индексом 650±86 при тех же условиях.

Таким образом, при исследовании местноанестезирующего действия, так же как при изучении токсичности, мы получили данные, свидетельствующие о различной степени фармакологической активности применяемых нами оптически активных антиподов. Полученные данные не дают оснований судить о степени фармакологической активности левовращающих и правовращающих антиподов, ибо мы не знаем истинного направления вращения плоскости поляризованного света для обследо-

Химическое строение и некоторые фармакологические свойства изучавшихся соединений

№ соединений	Химическое строение	Углы вращения	LD_{50} (мг/кг)	Местная анестезия	
				терминальная	проводниковая
ИЭМ-339	 (+)-изомер	+82,0°	350	Нет	Нет
ИЭМ-340	(—)-изомер	—82,0°	280	Нет	10
ИЭМ-374	 цис-изомер	—	150	880±92	20
ИЭМ-375	транс-изомер	—	200	800±70	25
ИЭМ-376	(+)-изомер	+9,12°	150	650±86	32
ИЭМ-377	(—)-изомер	—9,15°	150	1165±114	35
ИЭМ-380	 (—)-изомер	—36,58°	550	200±15	Нет
ИЭМ-381	(+)-изомер	—36,57°	300	300±15	Нет

Примечание. В таблице представлены данные о терминальной анестезии в индексах Ренье и о проводниковой — в минутах. Соединения ИЭМ-374, 375, 376 и 377 испытывались при терминальной анестезии в 0,1%-ном, при проводниковой анестезии — в 0,2%-ном. Остальные соединения испытывались в 2%-ном растворе.

ванных нами соединений. Поэтому не исключено, что, например, соединение ИЭМ-381, обозначенное у нас как (+)-изомер, в действительности является левовращающим стереоизомером.

Среди изученных соединений наибольшей местноанестезирующей активностью обладают производные дифенилциклопропанкарбоновой кислоты, но при этом они обладают довольно выраженным раздражающим действием на ткани: вызывают гиперемию, отечность и даже некротические изменения конъюнктивы глаза кроликов.

Способность изучаемых соединений тормозить передачу импульсов в симпатических и парасимпатических ганглиях изучали на сердечных ганглии. Использовался общепринятый метод дозированного раздражения периферических концов блуждающего и симпатического нервов. В результате проведенных исследований было установлено, что производные дифенилциклопропанкарбоновой кислоты (ИЭМ-374, 375, 376, 377) в дозах 5—6 *мг/кг* блокируют передачу импульсов в сердечных ганглиях блуждающего нерва на протяжении 30—40 *мин*. Нарушения проводимости импульсов в верхнем шейном симпатическом ганглии (в опытах с третьим веком) при этом не происходит. Все остальные оптически активные стереоизомеры, исследованные в дозах от 1 до 15 *мг/кг*, не изменяли прессорного эффекта или сокращений третьего века у кошек при раздражении блуждающего и симпатического нервов.

Заключение. Таким образом, при сопоставлении некоторых фармакологических свойств исследованных нами оптически активных стереоизомеров, было отмечено различие фармакологических эффектов и токсичности между соответствующими друг другу оптически активными антиподами.

ЛИТЕРАТУРА

Искарев Н. А. Тезизы докл. на секционном заседании 9-го съезда Всесоюзного о-ва физиологов, биохимиков, фармакологов, Минск, 1959, II, 125.

Cushny A. R. Biological Relations of Optically Isomeric Substances, Balliere, Tindal and Com. 1926.

Hager G. P., Smith C. I. J. Am. Pharm. Ass., 1952, 41, 193—196.

Long J. P. et al. J. Pharmacol. exp. Ther., 1956, 117, 29.

ВЛИЯНИЕ ФЕМЕРАЗОЛА (3-МЕТИЛ-5-ФЕНИЛПИРАЗОЛА) НА ДЕЙСТВИЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

Г. Н. Першин и *Н. А. Новицкая*

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе (директор института — проф. М. В. Рубцов)

Проведенные нами ранее исследования позволили установить, что фемеразол обладает успокаивающим действием, которое развивается у животных в течение первых 15 *мин* после введения препарата. Одновременно у животных понижается температура тела. Фемеразол обладает противосудорожным действием, особенно в отношении судорог, вызываемых стрихнином и коразолом, снимает тремор и судороги, вызываемые ареколином и никотином. Действие снотворных и наркотических средств под влиянием фемеразола усиливается. Фемеразол обладает невысокой токсичностью. Средняя смертельная доза его для мышей при введении внутрь равна 550 *мг/кг*, а для крыс — 1800 *мг/кг* (Г. Н. Першин, Н. А. Новицкая и др., 1958; Г. П. Першин и Н. А. Новицкая, 1960а, б).

Как известно ряд нейроплегических препаратов обладает свойствами усиливать специфический эффект анальгезирующих средств (Н. К. Барков, 1958). В связи с этим представляло большой интерес изучить влияние фемеразола на действие анальгетиков. Ниже приводятся материалы по изучению влияния фемеразола на анальгезирующий эффект морфина и промедола.

Методика. Влияние фемеразола на анальгезирующее действие морфина и промедола было изучено на белых крысах 90—100 *г* веса. Болевая чувствительность определялась по методу Рейнхардта и Бира. Раздражение производилось фарадическим током и наносилось через игольчатые электроды, введенные под кожу хвоста крысы. Сила раздражения выражалась в вольтах. Болевая чувствительность определялась путем установления минимальной силы раздражения, вызывающей писк животного (порог болевой чувствительности). Фемеразол вводился в дозах 1500, 500 и 250 *мг/кг* внутрь в виде хлористоводородной соли.

Морфин и промедол вводились под кожу в разные сроки после введения фемеразола.

Результаты опытов представлены в виде графиков, где по оси абсцисс отложено время наблюдения в минутах (начиная с момента введения анальгетика). По оси ординат — порог болевой чувствительности, выраженный в вольтах (приводятся средние цифры).

Фемеразол, вводимый внутрь в дозах от 100 до 1500 *мг/кг*, не изменяет болевую чувствительность крыс. Слабый анальгезирующий эффект был отмечен у двух крыс, получивших по 250 *мг/кг* препарата.

При введении 1500 *мг/кг* фемеразола в комбинации с 5 *мг/кг* морфина мы наблюдали значительное увеличение анальгезирующего действия, однако через полтора часа одна из подопытных крыс погибла. Таким образом, в этом опыте, помимо усиления анальгезирующего эффекта, мы наблюдали и усиление токсичности препаратов, поэтому в дальнейших опытах использовались более низкие дозы фемеразола.

На рис. 1, *а* приведены результаты опыта, в котором 2 крысы получали морфин, а 3 крысы — морфин и фемеразол. Фемеразол вводился в дозе 500 *мг/кг*, а морфин — 5 *мг/кг* через 10 *мин* после первого препарата. У крыс обеих групп максимальный эффект отмечен через 50 *мин*. К этому времени порог болевой чувствительности крыс, получавших оба препарата, был почти в два раза выше (27,5 *в* и 50 *в* соответственно). В течение 3 *ч* наблюдения порог болевой чувствительности в этой группе оставался более высоким, чем у крыс, получавших один морфин.

При увеличении интервала между введением фемеразола и морфина до 30 *мин* также отмечено увеличение анальгезирующего действия морфина (рис. 1, *б*). В этом опыте было взято в каждую группу по 3 крысы. Морфин и фемеразол вводились в тех же дозах, что и в предыдущем опыте. Максимальный анальгезирующий эффект в обеих группах был отмечен также через 50 *мин*. У крыс, получавших фемеразол и морфин, порог болевой чувствительности был на 20 *в* выше, чем у крыс, получавших один морфин (56 *в* по сравнению с 36 *в* в контроле). Порог болевой чувствительности в этой группе оставался повышенным значительно дольше, чем в группе крыс, получавших один морфин.

При введении фемеразола в дозе 250 *мг/кг* и через 10 *мин* морфина в дозе 5 *мг/кг* также наблюдается усиление анальгезирующего действия (в этом опыте в каждой группе было по 4 крысы). У крыс, получавших оба препарата, порог болевой чувствительности был равен через 50 *мин* 42 *в*, по сравнению с 24,5 *в* у контрольной группы животных (рис. 1, *в*).

При введении морфина через 2 *ч* после введения фемеразола по 250 *мг/кг* усиление действия морфина было выражено очень слабо.

Усиление анальгезирующего действия мы наблюдали и при комбинированном применении фемеразола и промедола. В опыт были взяты 8 крыс, из которых 4 получали фемеразол в дозе 500 *мг/кг* и через 10 *мин* промедол по 2 *мг/кг*, а 4 — только один промедол. В первой группе порог болевой чувствительности был выше и действие препарата продолжалось дольше, чем во второй (рис. 2, *а*).

На рис. 2, *б* приведены результаты опыта, в котором фемеразол вводился в дозе 250 *мг/кг* и через 10 *мин* — промедол в дозе 2 *мг/кг*. Контрольная группа получала один промедол в той же дозе. В каждой

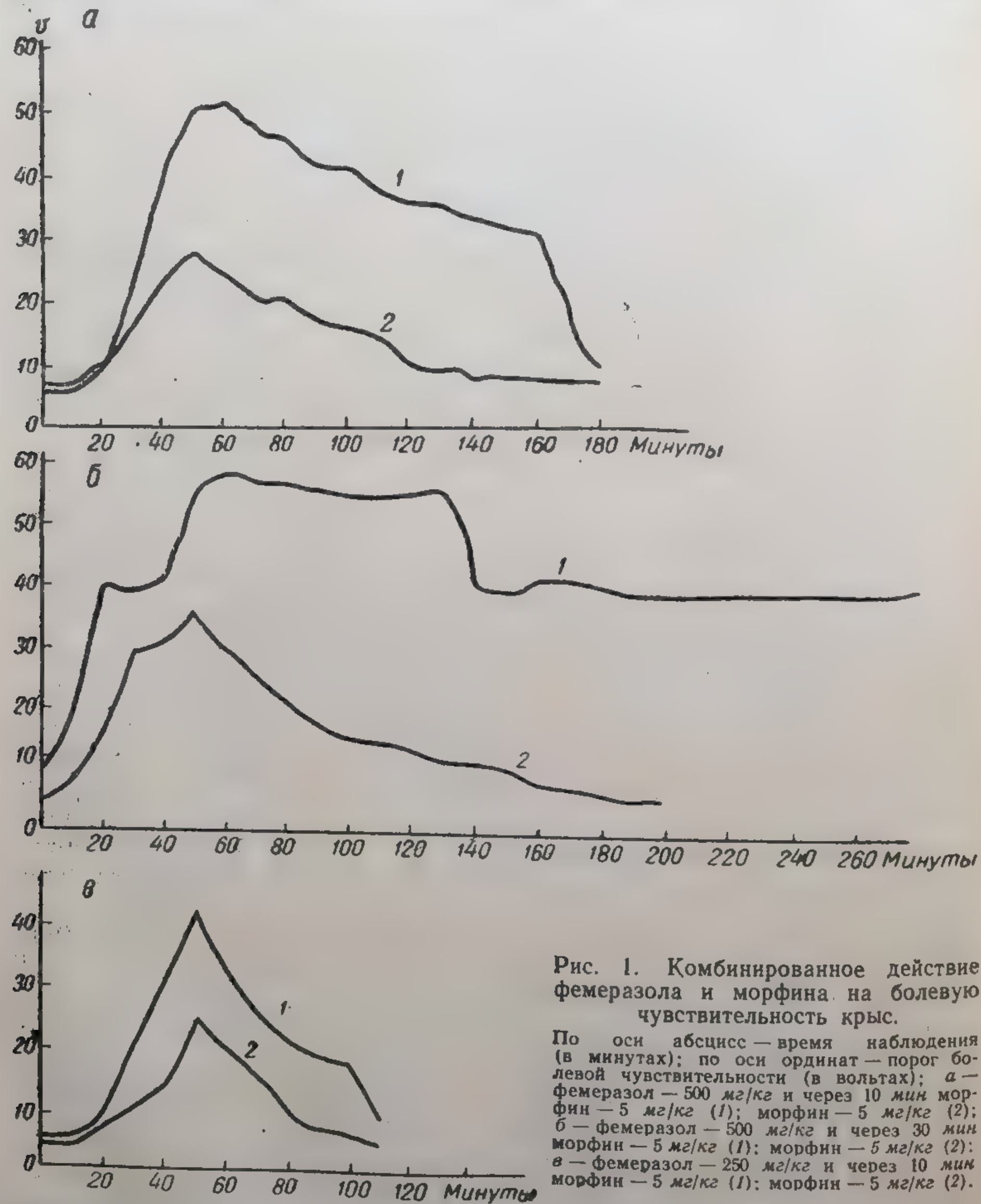


Рис. 1. Комбинированное действие фемеразола и морфина на болевую чувствительность крыс.

По оси абсцисс — время наблюдения (в минутах); по оси ординат — порог болевой чувствительности (в вольтах); *а* — фемеразол — 500 *мг/кг* и через 10 *мин* морфин — 5 *мг/кг* (*1*); морфин — 5 *мг/кг* (*2*); *б* — фемеразол — 500 *мг/кг* и через 30 *мин* морфин — 5 *мг/кг* (*1*); морфин — 5 *мг/кг* (*2*); *в* — фемеразол — 250 *мг/кг* и через 10 *мин* морфин — 5 *мг/кг* (*1*); морфин — 5 *мг/кг* (*2*).

группе было по 3 крысы. Уже через 30 *мин* в первой группе порог болевой чувствительности был на 19 *в* выше, чем во второй. В течение последующих полутора часов наблюдения сохранялось отчетливо выраженное усиление анальгезирующего действия.

Изучение токсичности. Токсичность фемеразола и морфина при комбинированном применении изучалась на белых мышах весом в 17—19 *г* (таблица).

Как следует из таблицы, фемеразол усиливает токсичность морфина.

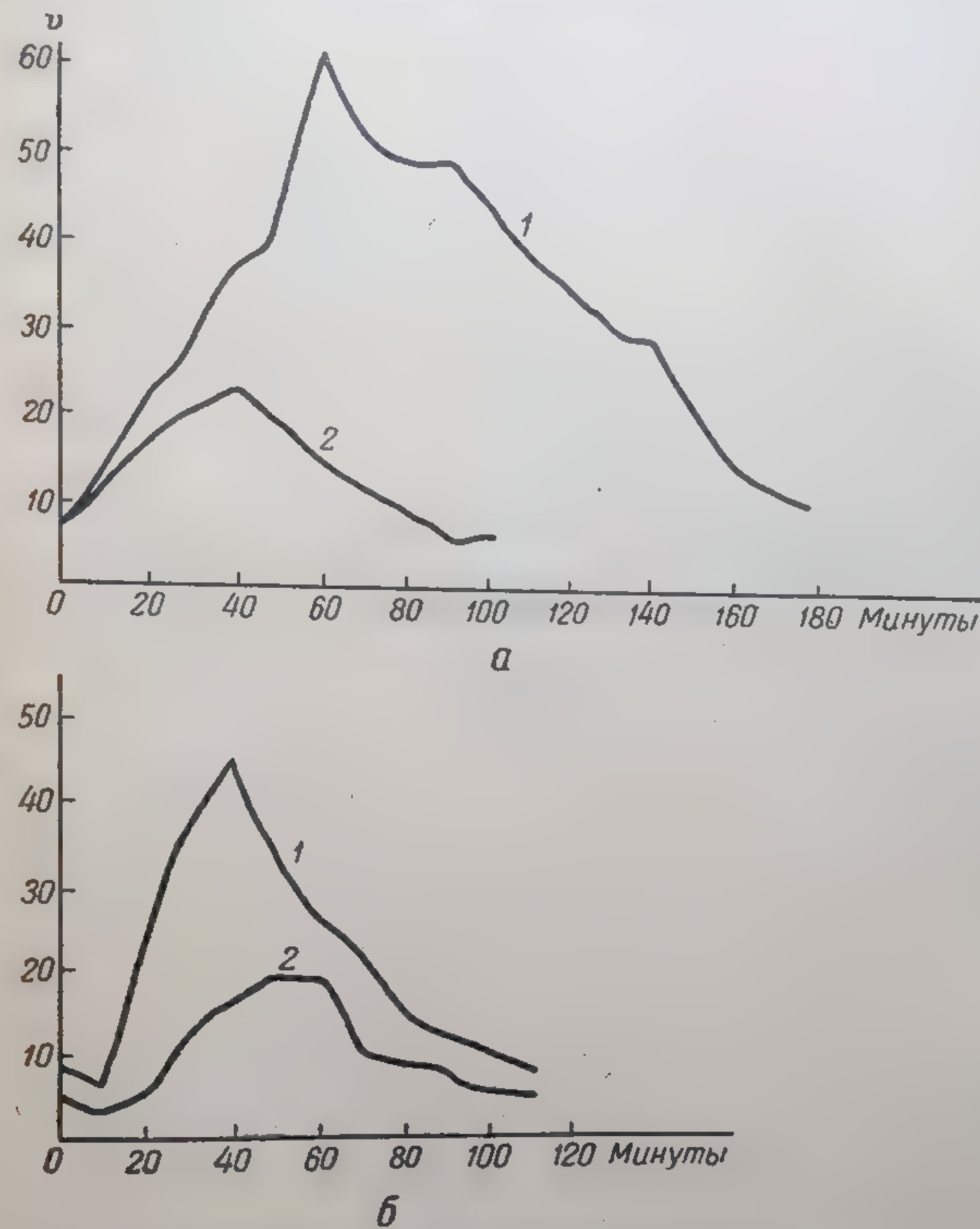


Рис. 2. Комбинированное действие фемеразола и промедола на болевую чувствительность крыс.

По оси абсцисс — время наблюдения (в минутах); по оси ординат — порог болевой чувствительности (в вольтах); *а*, — *1* — фемеразол — 500 *мг/кг* и через 10 *мин* промедол — 2 *мг/кг*; *2* — промедол — 2 *мг/кг*; *б*, — *1* — фемеразол — 250 *мг/кг* и через 10 *мин* промедол — 2 *мг/кг*; *2* — промедол — 2 *мг/кг*.

Обсуждение результатов. В проведенных опытах было установлено, что фемеразол не обладает анальгезирующим действием. Однако при комбинированном введении с морфином и промедолом наблюдалось четкое усиление анальгезирующего эффекта. Комбинированное введение препаратов вызывает, кроме того, увеличение токсичности веществ, причем смерть животных наступает при явлениях общего угне-

Влияние фемеразола на токсичность морфина

Доза хлоргидрата фемеразола в *мг/кг* (введение через рот)	Время между введениями препаратов	Доза морфина в *мг/кг* (введение под кожу)	Количество животных	Результаты опытов	
				живы	погибли
—	—	25	10	10	—
—	—	50	10	10	—
—	—	100	10	10	—
—	—	150	10	8	2
250	—	—	10	10	—
250	5 *мин*	25	10	7	3
400	—	—	10	10	—
400	1 *час*	50	10	4	6
400	2 »	100	10	1	9
400	2 »	150	10	2	8

тения. Анальгезирующее действие морфина возрастает как по силе, так и по продолжительности. Интересно также отметить, что наибольшее увеличение продолжительности действия имеет место в том случае, когда морфин вводится через 30 *мин* после введения фемеразола, т. е. в тот момент, когда действие последнего отчетливо проявляется клинически (животные становятся вялыми, тонус их мышц понижен). В этом случае действие морфина продолжается свыше 5 *ч*, в то время как в контрольной группе, где крысы получали один морфин, порог возбудимости снижался до исходного уровня к 3-му *ч* наблюдения. При введении морфина через 2 *ч* после введения фемеразола усиление анальгезирующего действия выражено слабо. Эти данные могут иметь практическое значение.

Выводы

1. Фемеразол не обладает анальгезирующим действием.
2. При комбинированном применении фемеразола с морфином и промедолом наблюдается усиление анальгезирующего эффекта.
3. При комбинированном применении фемеразола с морфином наблюдается усиление токсичности препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

Барков Н. К. О комбинированном действии производных фенотиазина и анальгетиков. Автореф. дисс., 1958.

Новицкая Н. А. и Першин Г. Н. Фармакол. и токсикол., 1960, 6, 488—493.

Першин Г. Н., Новицкая Н. А., Кост А. Н. и Грандберг И. И. Докл. АН СССР, 1958, 123, I, 200—203.

Першин Г. Н. и Новицкая Н. А. Фармакол. и токсикол., 1960, 3, 216—220.

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ДЕЙСТВИЯ ПАРАМИОНА

А. И. Подлесная

Отдел фармакологии (научный руководитель— действ. чл. АМН СССР проф. В. М. Карасик) ИЭМ АМН СССР

По исследованиям ряда авторов парамион (йодистый мезо-3, 4-дифенилгексан-n, n′-бис (триметиламмоний) относится к группе курареподобных соединений, действующих по типу д-тубокурарина. Он предупреждает и частично устраняет контрактуру изолированной прямой мышцы живота лягушки, вызванную ацетилхолином (Б. М. Бутаев, 1953; Сяо Кунь-цзе, 1959). Эффекты, наблюдаемые под влиянием парамиона на кроликах (тест поникания головы), кошках (блокада передачи с нерва на мышцу), лягушках (утрата рефлекса перевертывания со спинки), могут быть предупреждены или устранены препаратами антихолинэстеразного действия — прозерином, нивалином (Б. М. Бутаев, 1957; Д. С. Пасков, 1958; А. И. Подлесная, 1960). В опытах на нервно-мышечном препарате портняжной мышцы лягушки парамион в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ угнетает потенциал концевой пластинки, не изменяя к моменту наступления нервно-мышечного блока мембранного потенциала мышечного волокна (В. И. Скоробогатов, 1961).

Обнаруженное Бурилле (Bourillet, 1959) усиление двигательного паралича, вызываемого д-тубокурарином под влиянием ацетазоламида, подтверждено в наших наблюдениях также и для парамиона.

Наряду со сходством в эффектах д-тубокурарина и парамиона между ними имеются и различия.

В настоящей работе изложена экспериментальная характеристика некоторых отличительных особенностей парамиона.

Уже в 1952 г. Б. М. Бутаевым обнаружено, что парамион может не только предупреждать ацетилхолиновую контрактуру, но и сам вызывать сократительную реакцию (хотя и незначительную) изолированной прямой мышцы живота лягушки. Более выраженная контрактура под влиянием парамиона была получена мной и на изолированной спинной мышце пиявки при предварительной обработке ее прозерином или эзерином, т. е. наблюдаемый в этих опытах эффект парамиона сходен

с ацетилхолиновым. Следовательно, антихолинэстеразные соединения (прозерин и эзерин), являясь антагонистами курареподобных препаратов, в отношении парамиона могут вести себя и как сенсибилизаторы. Непостоянный эффект прозерина наблюдается на кроликах и кошках при попытке устранить нервно-мышечную блокаду, вызванную парамионом. Блокада же, вызываемая д-тубокурарином, с гораздо большим постоянством устраняется прозерином. При отравлении белых мышей парамионом (LD_{90}) и д-тубокурарином (LD_{100}) предварительное введение прозерина снижает смертельный исход от д-тубокурарина до 15% (данные статистически достоверны), в то время как на летальный исход, вызванный парамионом, прозерин не влияет, небольшое снижение смертности от парамиона при предварительном введении прозерина статистически недостоверно (А. И. Подлесная). По наблюдениям В. Э. Маевского (1961), вызванные парамионом подергивания денервированного языка собаки усиливаются прозерином.

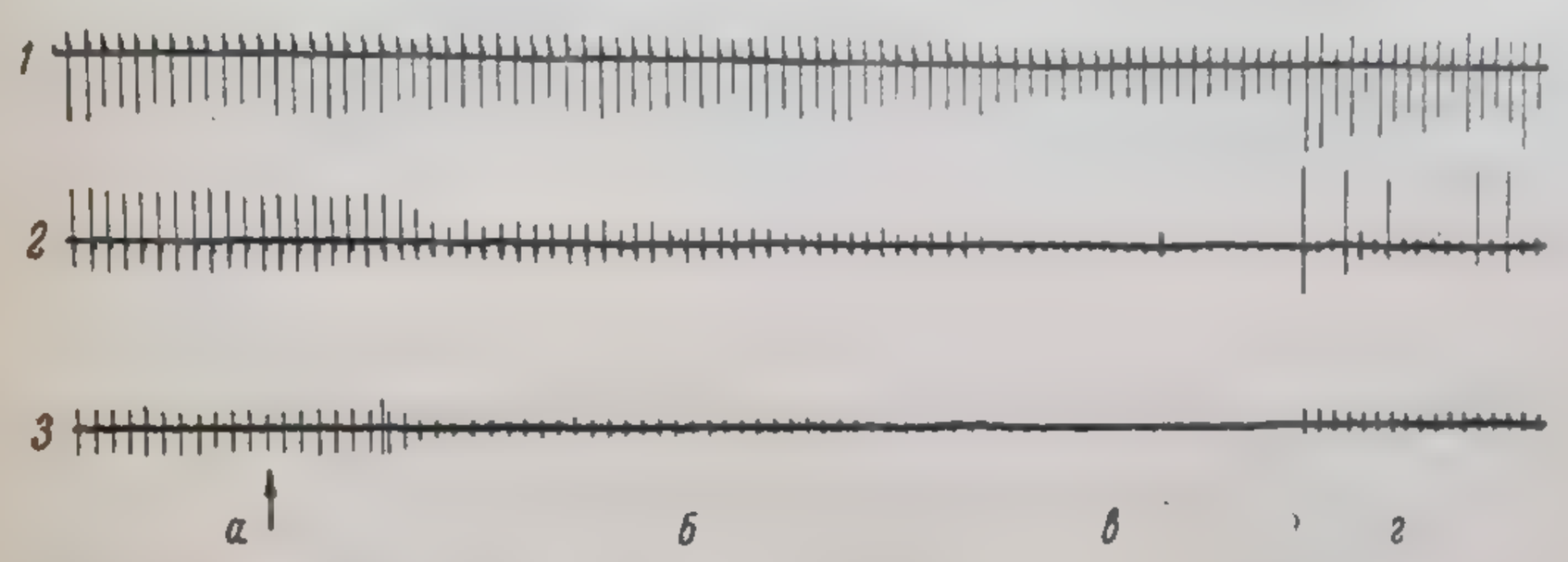
Таким образом, прозерин, являясь выраженным антагонистом д-тубокурарина, ведет себя по иному в отношении парамиона: он либо устраняет эффекты парамиона, либо повышает чувствительность к нему. Исходя из изложенного, парамион может, видимо, оказывать действие, сходное не только с д-тубокурарином, но и с декаметонием. Возможность того, что одно и то же соединение может на различных объектах вызывать эффекты, сходные с д-тубокурарином и декаметонием, отмечалось и в других работах (см. обзор, А. И. Брискин, 1961).

Следует обратить внимание на то, что при интоксикации белых мышей прозерином (LD_{80}) парамион уменьшает процент смертности до 27,5 (снижение статистически достоверно), д-тубокурарин же практически не эффективен при отравлении животных прозерином (снижение смертности с 80 до 60% статистически недостоверно). Последнее обстоятельство побудило нас предположить, что парамион, в отличие от д-тубокурарина, имеет большее число реакционных групп, реагирующих с белковыми структурами мышцы.

Отличительные особенности парамиона проявились и в опытах на белых крысах: биопотенциалы портняжной и икроножной мышц отводились с помощью игольчатых электродов и регистрировались на фотобумаге электромиографа при раздражении седалищного нерва прямоугольными импульсами, генерируемыми импульсным генератором (ИГ-6). Раздражение нерва производилось либо групповыми импульсами (1 импульс через каждую секунду с длительностью каждого импульса 0,5 *мсек*), либо при непрерывном раздражении с частотой 10—50 *гц* при скорости движения фотобумаги 5 и 20 *см/сек*. Всего поставлено 20 опытов с внутривенным введением различных доз парамиона (от 5 до 30 γ на 100 *г* веса животного) и д-тубокурарина (от 10 до 30 γ на 100 *г* веса животного). Было обнаружено, что парамион в отличие от д-тубокурарина в дозах 5 γ на 100 *г* веса животного может даже несколько усилить биопотенциалы мышц. В дозах 20—30 γ на 100 *г* веса наблюдается подавление биопотенциалов, причем в первую очередь подавляются биопотенциалы нетонической портняжной мышцы. В икроножной мышце, биопотенциалы которой регистрировались двумя элек-

тродами (с медиальной и латеральной сторон), имело место неодинаковое угнетение биопотенциалов. В то время как в одних волокнах парамион вызывает угнетение биопотенциалов, на другие волокна он не оказывает никакого влияния даже в смертельных дозах (рисунок). Д-тубокурарин же выключает реакцию как портняжной, так и икроножной мышц в ответ на раздражение нерва, однако угнетение и полное прекращение биопотенциалов этих мышц происходит неодновременно: вначале подавляются биопотенциалы портняжной мышцы, затем икроножной.

В опытах на икроножной мышце мы наблюдали непостоянный эффект. Это, очевидно, связано с тем, что икроножная мышца является смешанной, т. е. содержит как тонические, так и нетонические мышечные



Электромиограмма икроножной и портняжной мышц при раздражении седалищного нерва.

Опыт № 10 от 22/I 1962 г. Крыса 250,0 под уретановым наркозом; стрелкой показано введение парамиона внутривенно 20 γ на 100 *г* веса животного; *1* и *2* — биопотенциалы икроножной мышцы; *3* — биопотенциалы портняжной мышцы при раздражении седалищного нерва с частотой 10 *гц* при напряжении 0,4 *в*; *а* — в норме; *б* — через 1 *мин* после введения парамиона; *в* — через 2 *мин* после введения парамиона; *г* — через 20 *мин* после введения парамиона при усилении напряжения до 0,75 *в* (скорость движения фотобумаги 5 *см/сек*).

волокна и электроды, очевидно, вкалывались не всегда в волокна одного типа (более точные результаты можно получить лишь при отведении биопотенциалов с помощью микроэлектродов).

На основании полученных экспериментальных данных можно полагать, что разные мышечные волокна по-разному реагируют на курареподобные соединения. О разном влиянии курареподобных препаратов на красные и белые мышцы указывается и в работах Пейтон, Займис (Paton, Zaimis, 1949). Нужно думать, что среди многочисленных миорелаксантов одни оказывают влияние на мышечные волокна разного типа, другие — только на мышечные волокна определенной структуры. Такое воздействие мышечных релаксантов на белковые структуры, возможно, связано с химической структурой молекулы курареподобного препарата. Имея сходство с д-тубокурарином в наличии двух четвертичных атомов азота на расстоянии 14—15 Å, парамион вызывает сходные с ним эффекты. Однако более жесткая и громоздкая молекула д-тубокурарина, реагируя с реакционными группами холинореактивной структуры, видимо, только своими аммонийными группами, действует более поверх-

ностно, экранируя своей массой другие реакционные группы. Весьма вероятно, что благодаря последнему обстоятельству д-тубокурарин препятствует распространению возбуждения по мышечному волокну. Молекула же парамиона имеет меньшую жесткость и обладает большей гибкостью и подвижностью, чем молекула д-тубокурарина (Н. В. Хромов-Борисов, С. В. Аничков, 1958).

Имея большее число реакционных групп (два этиловых радикала в мостике между двумя ароматическими кольцами) по сравнению с д-тубокурарином, парамион обладает и более выраженной способностью реагировать с биологическими структурами. В связи с той же особенностью строения парамион, видимо, действует и более избирательно, т. е. реагирует с белковыми структурами лишь определенных мышечных волокон. Поэтому парамион имеет меньший спектр действия, чем д-тубокурарин, и последним обстоятельством можно объяснить отличительные особенности первого.

ЛИТЕРАТУРА

Anitchkov S. V., Khromov-Borisov N. W. XI Congresso societa italiana di anesthesiologia simposio intern. su curaro curarosimili e curar izzanti. Venezia, 1958.

Брискин А. И. Фармакол. и токсикол., 1961, 4, 499—506.

Бутаев Б. М. Фармакологическое исследование парамиона — нового синтетического препарата курареподобного действия. Автореф. дисс., Л., 1953.

Бутаев Б. М. В кн.: Фармакология новых лекарственных средств. Медгиз, 1953, 82.

Бутаев Б. М. Фармакол. и токсикол., 1957, 6, 61.

Маевский В. Э. В кн.: Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 1961, 146.

Пасков Д. С. В кн.: Ганглиолитики и блокаторы нервно-мышечных синапсов, Л., 1958, 158.

Подлесная А. И. Фармакологическое изучение сульфониевого препарата курареподобного действия. Ежегодник ИЭМ АМН СССР за 1960 г., Л., 1961.

Скоробогатов В. И. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, 340.

СяоКунь-цзе. Фармакол. и токсикол., 1959, 4, 352.

Bourillet F. Цит. по Cheymol. et Bourillet, 1960.

Cheymol J., Bourillet F. В кн.: R. Hazard. I. Cheymol Actualites Pharmac., Paris, 1960, 3, 63—106.

Paton W., Zaimis E. Brit. J. Pharmacol., 1949, 4, 381.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРОФИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ НА СКЕЛЕТНУЮ МУСКУЛАТУРУ

Ю. Н. Стройков

Кафедра фармакологии ЛСГМИ (зав. кафедрой — действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков)

В 1923 г. Л. А. Орбели, исходя из учения И. П. Павлова о трофической иннервации и на основании физиологических и общебиологических закономерностей, высказал предположение, что симпатическая нервная система должна оказывать прямое влияние на скелетную мышцу. По мнению Л. А. Орбели, в основе физиологического действия симпатических нервов должны лежать не только сосудистые, но и непосредственные химические изменения в самих мышечных клетках. Иными словами, трофические симпатические влияния на скелетную мышцу реализуются через глубокие изменения тканевых обменных процессов.

Несколько позднее, на основании данных А. Г. Гинецинского (1923), Л. А. Орбели (1932) сформулировал представление об адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы. Согласно этой гипотезе симпатические влияния направлены на поддержание оптимальных условий для течения обменных процессов в скелетной мышце в зависимости от конкретных условий, в которые поставлен животный организм в целом и мышечная ткань в частности. Эта точка зрения достаточно убедительно объясняет то, что усиление мышечной работоспособности, наступающее вслед за раздражением симпатических нервов, развивается преимущественно на утомленной мышце, т. е. именно тогда, когда мобилизация имеющихся резервов имеет наибольший физиологический смысл. Закономерности, установленные при раздражении симпатических нервных проводников, были также подтверждены и при введении фармакологического препарата адреналина.

Исследования Л. А. Орбели и А. Г. Гинецинского привлекли внимание ученых к вопросу о сущности адаптационно-трофических влия-

ний симпатической иннервации на мышечную ткань. В последующие годы появилось большое количество работ, характеризующих отдельные стороны трофического влияния симпатической нервной системы. Однако если сам факт симпатической стимуляции деятельности скелетной мышцы получил полное и всестороннее освещение, то интимные механизмы трофического влияния не подверглись достаточно глубокому изучению. Одной из причин, ограничивающих возможности исследователей, являлось отсутствие достаточно полной теории биохимизма мышечной деятельности, что было необходимо при исследовании биохимических сдвигов, возникающих в мышечной ткани в ответ на раздражение или перерезку симпатических нервов. Следовательно, предположение Л. А. Орбели о значении изменений химизма мышечной ткани в реализации трофических влияний не могло найти широкого подтверждения по чисто методическим причинам.

Открытие Эгглетон и Эгглетон (Eggleton Ph., Eggleton G, 1929) в Англии и Фиске и Суббароу (Piske, Subbarow, 1929) в Америке фосфагена (фосфокреатина), а затем аденозинтрифосфата (АТФ), а также данные Ломана (Lohmann, 1934) о характере взаимосвязи между этими высокоэнергетическими соединениями внесли огромный вклад в теорию мышечной деятельности и позволили более широко осветить значение симпатической иннервации в деятельности скелетной мышцы. Новые представления уже скоро легли в основу целого ряда экспериментальных исследований. Так, было показано, что под влиянием раздражения симпатических нервных проводников повышается содержание фосфокреатина в мышцах животных, находящихся в покое, а также увеличивается содержание фосфокреатина в работающей скелетной мышце по сравнению с мышцей, не подвергшейся симпатической нервной стимуляции (В. А. Мужеев, Т. А. Свидерская, З. И. Шитова, 1936). В. Н. Борсук, Н. А. Вержбинская, Е. М. Крепс, Н. И. Михельсон и В. В. Стрельцов (1948) отмечали меньшее расходование АТФ мышечной тканью при выполнении значительной по объему физической работы, если одновременно производилось раздражение симпатических нервных проводников.

Несомненный интерес представляли также данные В. А. Мужеева, Т. А. Свидерской и З. И. Шитовой о том, что в условиях десимпатизации мышечное утомление развивается при относительно высоких запасах фосфокреатина. На этом основании авторы предполагали, что симпатическая иннервация способствует использованию энергии, заложенной в макроэргической группировке фосфокреатина.

Несмотря на несомненную ценность приведенных выше экспериментальных данных, необходимо отметить, что исследования не носили систематического характера и изучению подверглись лишь отдельные показатели состояния тканевого биохимизма, выбор которых носил в известной степени случайный характер. Весьма показательным является также и то, что в период с 1936 по 1950 г. число исследований, посвященных изучению влияния симпатической нервной импульсации на биохимические процессы в мышечной ткани, является относительно небольшим.

Введение в фармакологическую практику С. В. Аничковым (1952) представления об адренореактивной биохимической системе как субстрате симпатических нервных влияний позволило по-новому подойти к разрешению вопроса о сущности симпатических трофических влияний на скелетные мышцы теплокровных животных. Определение субстрата симпатической трофики как системы чувствительных к симпатическому медиатору ферментов подчеркивало необходимость выявления ферментных реакций, легко меняющих скорости под влиянием стимуляции или подавления симпатической нервной импульсации. Одновременно обращалось внимание на необходимость внедрения биохимических методов в методический арсенал фармакологических лабораторий. «Передовая павловская фармакология не мыслима без тесной связи с биохимией, без использования биохимических методов» (С. В. Аничков, 1951).

Вполне понятно, что введение в практику представления об адренореактивной биохимической системе как месте приложения действия симпатического медиатора требовало обеспечения его совершенно конкретным биохимическим содержанием. В то же время еще относительно недавно В. С. Ильин и С. А. Нейфах (1956) писали: «...При этом остаются открытыми вопросы: а) какова природа этих холинореактивных и адренореактивных структур или — в биохимическом понимании — какими энзиматическими системами они являются, б) каков характер взаимодействия гормонов и медиаторов с реактивными структурами и ферментами клетки и в) каким путем через реактивные структуры клетки может быть изменена скорость обменных процессов, т. е. каким путем механизм нервной регуляции смыкается с механизмом клеточной автоматии...». Вполне понятно, что разрешение этого вопроса означало бы раскрытие самых тонких механизмов симпатической нервной трофики.

Одним из первых прочно установленных фактов было показанное в 1940 г. Кори (Cori, 1940) повышение активности фосфорилазы под влиянием адреналина в печени. Вскоре стимулирующее действие адреналина на фосфорилазу было открыто и в мышечной ткани (Фишер и Кребс — Fischer, Krebs, 1955, и др.). Демонстративность и постоянство активации адреналином фосфорилазы позволили рассматривать этот фермент как точку приложения действия симпатического медиатора и адреналина.

Таким образом, на первых порах создавалось представление, что симпатические нервные влияния избирательно активируют гликолитический цикл углеводного обмена путем повышения скорости фосфорилазной реакции. Косвенные подтверждения значения анаэробного цикла углеводного обмена в осуществлении симпатических трофических влияний были представлены П. А. Некрасовым (1936).

Однако в дальнейшем стали появляться сообщения и о иных метаболических эффектах, возникающих при раздражении симпатических нервных проводников или введении симпатомиметических аминов. Так, отмечалось, что имитация симпатического возбуждения может вести к изменению поглощения кислорода (Ла Франк — La Franca, 1909;

Абелин — Abelin, 1922; Д. И. Шатенштейн и М. А. Зюкова, 1936, и др.), стимуляции окислительных реакций в цикле трикарбоновых кислот (Кашиваги, Гираматсу, Вада, Сугиура — Kashivagi, Hiramatzu, Wada, Sugiura, 1957), активации ферментов, содержащих тиоловые группировки (Л. Н. Богацкая, Э. Лоев, М. Коган, 1952; Б. И. Манухин, 1956, и др.).

Таким образом, в настоящее время было бы уже трудным ограничивать понятие адренореактивной биохимической системы исключительно реакциями гликолитического цикла углеводного обмена, хотя некоторые исследователи (Эллис — Ellis, 1959) до сих пор расценивают гликолиз в качестве основного и единственного места приложения действия симпатического медиатора.

С принципиально иных позиций подходят к определению сущности адренореактивной биохимической системы С. А. Нейфах с сотрудниками. В соответствии с развиваемым ими представлением, субстратом действия симпатического медиатора являются митохондрии, в которых, как известно, сосредоточены окислительные ферментные системы. Авторы предполагают, что под влиянием адреналина (или симпатического нервного медиатора) первично изменяется деятельность окислительных ферментных систем и лишь вторично наступают изменения в активности ферментов гликолиза. Следовательно, влияние медиатора на гликолиз является вторичным и опосредовано через изменение обмена в митохондриях. По мнению авторов, влияние на фосфорилазу также является вторичным и не может исчерпывать все биохимическое содержание симпатических трофических влияний.

В заключение представляется интересным привести мнение Барлоу (Barlow, 1959), который с известной долей пессимизма пишет: «Обычно считают, что в подобной (биологической.— *Прим. автора*) реакции участвуют ферментные системы, однако лишь редко удается уточнить, о каких ферментных системах идет речь».

Таким образом, современная физиология располагает рядом гипотез, определяющих содержание адренореактивной биохимической системы. Если одни из них трактуют об исключительном значении гликолиза, то другие подчеркивают ведущую роль дыхания в реализации симпатических трофических влияний. Очевидно, что для решения вопроса требуется дальнейшее накопление экспериментальных данных, характеризующих влияние симпатического медиатора на функцию и отдельные стороны течения обменных процессов в мышечной ткани.

Одним из кардинальных вопросов механизма действия симпатического медиатора является изучение его влияния на энергетический обмен мышечной ткани.

В соответствии с представлениями Н. Н. Яковлева (1955) в скелетной мышце, поставленной перед необходимостью выполнения значительной по объему физической работы, в первый момент после начала раздражения двигательного нерва имеется превалирование гликолитических механизмов обеспечения мышцы энергией. В дальнейшем начинается постепенное усиление активности окислительных ферментных

систем, способных обеспечить максимальный ресинтез макроэргических фосфорных соединений. Вполне понятно, что нет никаких оснований проводить чересчур резкую грань между указанными фазами, поскольку второй период характеризуется напряженностью как гликолитических, так и окислительных реакций. По мнению С. А. Нейфаха, напряженность гликолиза в активно функционирующей скелетной мышце является демонстративным подтверждением отсутствия пастеровского эффекта в функционирующей живой структуре.

Таким образом, изучение влияния симпатического медиатора на динамику изменений мышечной работоспособности в сочетании с прямым биохимическим исследованием содержания макроэргических фосфорных соединений в ткани мышцы может помочь расшифровке сущности симпатических трофических влияний и способствовать уточнению понятия адренореактивной биохимической системы.

Среди фармакологических методов исследования, применяемых для изучения механизма действия медиаторов, наиболее распространенными являются вызывание блокады или стимуляция соответствующего отдела вегетативной нервной системы. Особый интерес представляют вещества, способные блокировать передачу нервных импульсов, т. е. осуществляющие различные виды фармакологической денервации.

Интенсивность физиологических и биохимических изменений, вызываемых блокирующим препаратом, значительно возрастает, если фармакологическая блокада проводится в условиях интенсивной функциональной активности исследуемого органа. Введение же стимулирующих средств целесообразно тогда, когда имеется отчетливое снижение функциональной активности органа, являющегося объектом экспериментального исследования.

Исходя из вышесказанного, нами было изучено влияние фармакологической блокады симпатической нервной импульсации на некоторые показатели функции и фосфорно-углеводного обмена скелетной мышцы, выполняющей строго дозированную физическую работу. В ходе исследования изменения функции постоянно сопоставлялись со сдвигами в энергетическом фосфорно-углеводном обмене, что позволяло наиболее полно оценивать последствия фармакологической блокады симпатической нервной импульсации. Об активности ферментных систем судили как на основании прямого исследования, так и косвенно, оценивая интенсивность и полноту восстановительных процессов. Изменения энергетического фосфорно-углеводного обмена, возникающие в результате блокады адренореактивных биохимических систем, могли способствовать дальнейшей расшифровке биохимического содержания интересующей нас реактивной системы.

Было установлено, что введение симпатолитина (в дозе 10 *мг/кг*) резко подавляет мышечную работоспособность, причем этот ингибирующий эффект выражен наиболее четко в той фазе мышечной деятельности, когда происходит мобилизация и развертывание окислительных ресинтетических механизмов. На кимограмме эта фаза определяется в период, когда вслед за первоначальным снижением амплитуды мы-

шечных сокращений устанавливается относительно стабильная величина сокращений, не изменяющаяся в течение длительного времени. Способность мышцы неограниченно длительное время выполнять ритмичную работу без выраженного снижения силы мышечных сокращений можно оценивать как результат сбалансированности между процессами распада и ресинтеза макроэргических фосфорных соединений, что возможно лишь в условиях широкого развертывания окислительных ресинтетических реакций. Введение симпатолитина сопровождается почти полной потерей мышечной активности, причем вторая фаза (относительно устойчивой величины амплитуды) либо не наблюдается вообще, либо сохраняется чрезвычайно низкая амплитуда мышечных сокращений.

Отмеченные изменения могли расцениваться либо как показатель влияния симпатолитина на окислительные механизмы ресинтеза макроэргических фосфатов, либо как результат нарушения использования богатых энергией фосфорных соединений. Однако против последнего предположения свидетельствовало то, что введение симпатолитина сравнительно мало отражалось на интенсивности сокращений в первый период, т. е. непосредственно после начала ритмичного раздражения седалищного нерва. Исходя из этого, было высказано предположение, что блокада адренореактивных биохимических систем подавляет окислительные реакции ресинтеза и сравнительно мало влияет на процесс использования энергетических соединений. Вполне понятно, что более ясный ответ могли дать лишь исследования, характеризующие динамику изменений содержания макроэргических фосфатов в функционирующей скелетной мышце теплокровного животного.

При выполнении этой группы экспериментов содержание АТФ, фосфокреатина и неорганического фосфора в мышцах кошек определялось до начала работы, через 25 *мин* непрерывной мышечной деятельности и после 5-минутного отдыха. Описанная методика позволяла судить о содержании макроэргических фосфатов в норме, к концу периода мышечной активности и после 5-минутного восстановительного периода. Иными словами, результаты опытов позволяли высказать суждение как об использовании, так и об интенсивности ресинтеза макроэргических фосфорных соединений в скелетной мышце, подвергнутой фармакологической десимпатизации.

Было показано, что у контрольных животных к концу периода работы отмечается относительно небольшое уменьшение содержания АТФ при значительном уменьшении количества фосфокреатина (до 39% к исходному уровню). Во всех мышечных пробах наблюдалось значительное увеличение неорганического фосфора. Полученные результаты в основном согласуются с данными Больман и Флок (Bollman, Flock, 1943), отмечавших значительно большие изменения во фракции фосфокреатина, нежели во фракции АТФ. Такое соотношение энергетических фосфатов к концу периода работы (73% АТФ и 39% фосфокреатина) обеспечивало возможность для выполнения мышцей значительной физической работы в течение длительного времени без прогрессирующего развития явлений утомления.

Введение симпатолитина существенно отражалось на характере изменений содержания макроэргических фосфорных соединений в условиях принятой экспериментальной модели. Если в содержании АТФ блокада адренореактивных биохимических систем не вызывала каких-либо заметных изменений, то в количестве фосфокреатина введение симпатолитина вызывало отчетливые сдвиги. Так, к концу периода работы количество АТФ составляло в среднем 75% и фосфокреатина 26% к исходному содержанию. Обращало на себя внимание, что несмотря на сравнительно высокое содержание АТФ мышцы животных, получивших симпатолитин, почти полностью теряли способность к выполнению заданной ритмичной физической работы.

Особенно демонстративными явились изменения в количестве фосфокреатина после 5-минутного восстановительного периода. Если у контрольных животных после 5-минутного отдыха содержание фосфокреатина почти полностью восстанавливалось (с 39 до 83%), то после введения симпатолитина содержание этого макроэрга оставалось попрежнему чрезвычайно низким (с 26 до 36% к исходному). Во фракции АТФ ни в контроле, ни после инъекции симпатолитина повышения содержания за время восстановительного периода отмечено не было.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить два интересных факта: а) выраженное замедление ресинтеза фосфокреатина у животных, получивших симпатолитин, и б) потерю мышечной работоспособности у опытных животных, несмотря на наличие относительно высоких запасов АТФ. Можно было предполагать, что подавление симпатической нервной импульсации приводит к нарушению как ресинтеза, так и использования богатых энергией фосфорных соединений. Если учитывать, что в период отдыха ресинтез макроэргических фосфатов осуществляется преимущественно за счет сопряженного окислительного фосфорилирования, то допустимо предположить, что блокада адренореактивных биохимических систем проявляется прежде всего в нарушении окислительного цикла углеводного обмена. Наконец, создавалось впечатление, что введение симпатолитина различно отражается на обмене АТФ и фосфокреатина. Подавление чувствительности ткани к симпатическому медиатору и адреналину ингибирует обменные процессы, связанные с ресинтезом фосфокреатина, создавая дефицит этого соединения, и мало отражается на содержании АТФ. Нарушения же в обмене АТФ выражаются прежде всего, по-видимому, в угнетении активности ферментных систем, связанных с использованием энергии, заложенной в макроэргической фосфатной связи АТФ.

Для проверки высказанных соображений были предприняты специальные исследования, в которых изучалось влияние АТФ на мышечную активность, а также значение симпатической нервной импульсации для использования макроэргических фосфатов работающей скелетной мышцы.

Было показано, что внутриартериальное введение натриевой соли АТФ вызывает небольшое, но закономерное увеличение амплитуды мышечных сокращений. Как и при раздражении симпатической нервной

цепочки или введении адреналина, повышение мышечной работоспособности, возникающее под воздействием АТФ, было наиболее отчетливо выражено на утомленных скелетных мышцах и отсутствовало, если мышца отличалась высокими функциональными показателями. Иными словами, при введении АТФ проявляются основные закономерности эффекта Орбели — Гинецинского. Было также установлено, что при одновременном введении АТФ и раздражении симпатической нервной цепочки (или введении адреналина) повышение мышечной работоспособности выражено больше, чем при раздельном применении указанных воздействий. Создавалось впечатление, что в осуществлении симпатических нервных влияний регуляции использования АТФ принадлежит существенная роль. Блокада адренореактивных биохимических систем полностью исключает как эффект Орбели—Гинецинского, так и стимулирующее влияние АТФ.

Таким образом, фармакологическая блокада адренореактивных биохимических систем сопровождается как нарушением процессов ресинтеза макроэргических фосфорных соединений, так характеризуется и подавлением использования имеющихся резервов АТФ.

Как известно, ферментативный гидролиз АТФ осуществляется при участии ферментного белка миозина, которому присуща выраженная аденозинтрифосфатазная активность (М. Н. Любимова и В. А. Энгельгардт, 1939). Под влиянием аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) от молекулы АТФ отщепляется наиболее насыщенная энергией концевая макроэргическая фосфатная группировка. Освобожденная в результате ферментативного гидролиза энергия используется мышцей для выполнения физической работы. В специальной серии исследований изучалось влияние симпатолитина на АТФ-азную активность мышечной ткани.

Было установлено, что блокада адренореактивных биохимических систем ведет к достоверному угнетению активности мышечной (солевой) АТФ-азы, ограничивая тем самым использование имеющихся в мышце запасов АТФ. Очевидно, активность этого фермента находится под регулирующим влиянием симпатической нервной системы, так как фармакологическая стимуляция этого раздела вегетативной иннервации, возникающая при введении фенамина, по данным А. Ф. Макаровой (1958), повышает активность АТФ-азы.

Приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что фармакологическая изоляция мышечной ткани от симпатических нервных влияний и от воздействия гуморального адреналина приводит к значительным изменениям в фосфорно-углеводном обмене скелетной мышцы, причем наиболее показательными являются нарушение ресинтеза фосфокреатина, что приводит к обеднению ткани мышцы энергетическими резервами, и подавление активности АТФ-азы, фермента освобождающего энергию, заложенную в АТФ.

Исходя из того, что нарушения мышечной работоспособности были наиболее отчетливы в период мобилизации окислительных реакций, а также учитывая подавление ресинтеза фосфокреатина в восстановительный период, т. е. тогда, когда окислительные механизмы ресинтеза

имеют решающее значение, можно было предположить, что введение симпатолитина особенно тяжело отражается на активности ферментных систем, относящихся к окислительному циклу углеводного обмена. Последнее не представляется неожиданным, поскольку именно окислительные реакции обеспечивают мышечную ткань наибольшим количеством энергетических ресурсов и столь важная функция не может не находиться под постоянным контролем вегетативного отдела нервной системы. Симпатическая регуляция окислительных реакций углеводно-фосфорного обмена приобретает особое значение в трофической функции симпатической нервной системы, так как активное вмешательство в течение обменных процессов трудно представить в отрыве от регуляции энергетического обмена.

Однако было бы не совсем правильным абсолютизировать значение симпатических воздействий на окислительные реакции углеводного обмена. Как уже указывалось выше, в активно функционирующей структуре пастеровский эффект практически не выражен. Это значит, что в период функциональной активности ткань обеспечивается энергией за счет как окислительных, так и гликолитических реакций. Можно было предполагать, что распространение симпатических влияний на гликолиз, на чем настаивает ряд авторов, не является беспочвенным.

Одной из экспериментальных моделей, позволяющих судить об интенсивности сопряженного гликолитического фосфорилирования, является скорость развития посмертного мышечного окоченения. Как известно (Бейт-Смит и Бандалл — Bate-Smith, Bendall, 1947, 1949), между скоростью развития мышечного окоченения и насыщенностью ткани макроэргическими фосфорными соединениями имеется определенный параллелизм. Вначале исчезает фосфокреатин, затем начинается быстрое падение содержания АТФ. К моменту развития мышечного окоченения запасы АТФ не превышают 15% к начальному уровню.

По предложению В. М. Карасика, Л. И. Танк была разработана модель графической регистрации развития мышечного окоченения у крыс и мышей. Использование указанной экспериментальной методики позволило установить, что под влиянием введения симпатолитина скорость развития посмертного мышечного окоченения у декапитированных мышей резко возрастает. Поскольку у декапитированных животных трудно предполагать наличие активных процессов сопряженного окислительного фосфорилирования, было высказано предположение, что полученные данные свидетельствуют об угнетении гликолитического пути ресинтеза макроэргических фосфатов.

Суммируя результаты приведенных на предыдущих страницах исследований, можно прийти к заключению, что блокада адренореактивных биохимических систем ведет к подавлению как окислительных, так и гликолитических реакций фосфорно-углеводного обмена и сопровождается угнетением активности АТФ-азы, что затрудняет использование имеющихся в мышце энергетических резервов. Возможное возражение, что описанные эффекты являются не столько результатом исклю-

чения симпатической иннервации, сколько вызваны побочным действием препарата симпатолитина, не правомерно, так как поставленные параллельно опыты с применением симпатомиметика эфедрина во всех экспериментах дали диаметрально противоположные результаты. Следовательно, отмеченные нарушения в функции и обмене скелетной мышцы стоят в непосредственной связи с блокадой адренореактивных биохимических систем.

Имеющиеся в литературе данные, а также результаты собственных исследований можно расценивать как показатель того, что понятие адренореактивной биохимической системы в биохимическом понимании является довольно широким и включает значительное число ферментных реакций в различных звеньях тканевого обмена. Последнее позволяет симпатической нервной системе всесторонне контролировать обмен в целом, осуществляя присущую ей адаптационнотрофическую функцию.

Сказанное не означает, что симпатические нервные влияния одинаково проявляются на всех ферментных реакциях в пределах какого-либо одного цикла обмена (например, гликолиза или дыхания). Скорее всего контроль осуществляется лишь в тех звеньях, скорости которых лимитируют течение обменных процессов в данной цепи реакций. Речь идет об определяющих реакциях (Кребс — Krebs, 1958) или «узких местах» (В. С. Ильин и С. А. Нейфах, 1956). Однако нужно признать, что современная биохимия еще не дает ответа на вопрос о влиянии симпатического медиатора на эти ключевые реакции, определяющие интенсивность обмена в мышечной ткани. Можно ожидать, что ближайшие годы приблизят нас к пониманию механизма симпатической трофики в плане регуляции скоростей реакций в ключевых пунктах тканевого обмена.

Проведенные исследования явились лишь одним из фрагментов в систематическом изучении затронутого вопроса. Внедрение биохимических методов в практику фармакологических лабораторий, на необходимость чего еще в 1951 г. указывал С. В. Аничков, позволит наиболее полно расшифровать конкретное содержание адренореактивной биохимической системы.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков С. В. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 1, 5—10

Аничков С. В. В сб.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Тр. ЛСГМИ, Л., 1952, 12, 13—19.

Богацкая Л. Н., Лоев Э. и Коган М. Бюлл. экспер. биол., 1952, 34, 12, 18—21.

Борсук В. Н. и др. Физиол. журн. СССР, 1948, XXXIV, 1, 71—72.

Гинецинский А. Г. Русск. физиол. журн., 1923, VI, 1, 139—150.

Ильин В. С., Нейфах С. А. Ежегодник ИЭМ за 1955 г. Л., 1956, 189—204.

Любимова М. Н. Ферментативные свойства миозина поперечно-полосатых мышц. Автореф. дисс., М., 1957.

Любимова М. Н., Энгельгардт В. А. Биохимия, 1939, 4, 6, 716—736.

Макарова А. Ф. Укр. біохім. журн. 1958, 30, 2, 230—239.

Манухин Б. Н. Докл. АН СССР. 1956, 107, 1, 188—190.

Мужеев В. А., Свидерская Т. А., Шитова З. И. Арх. биол. наук, 1936, XI, 3, 77—92.

Мужеева В. А., Свидерская Т. С., Шитова З. И. Арх. биол. наук, 1937, 3, 87—92.
Некрасов П. А. Физиол. журн. СССР, 1936, XX, 5, 817—827.
Орбели Л. А. Русск. физиол. журн., 1923, VI, 107.
Орбели Л. А. Физиол. журн. СССР, 1932, XV, 1—2, 1—22.
Шатенштейн Д. И., Зюкова М. А. Арх. биол. наук, 1936, 2, 63—69.
Яковлев Н. Н. Очерки по биохимии спорта, 1955.

Abelin J. Biochem. Zschr., 1922, 129, 1, 1—49.
Barlow B. B. Введение в химическую фармакологию. М., 1959.
Bate-Smith E. C., Bendall J. R. J. Physiol. (Lond.), 1947, 106, 177—185.
Bate-Smith E. C., Bendall J. R. J. Physiol. (Lond.), 1949, 110, 1—2, 47—65.
Bollman J., Flock E. J. Biol. Chem., 1943, 147, 155.
Eggleton Ph., Eggleton G. P. Biochem. J., 1927, 21, 1, 190—195.
Ellis S. Pharmacol. Rev., 1959, 2, 2.
Fischer E. H., Krebs H. A. J. Biol. Chem., 1955, 216, 121—132.
Fiske C. R., Subbarow J. J. Biol. Chem., 1929, 81, 3, 629.
Kashivagi Sh., Hiramatsu H., Wada M., Sugiura M., Jap. J. Pharmac., 1957, 7, 1, 16—23.
Krebs H. A. В сб.: Ионизирующие излучения и клеточный метаболизм. М., 1958, 122—137.
Cori C. F. Endocrinology, 1940, 26, 285—296.
La Franca S. Zbl. exper. Path. u. Pharmak., 1909, 6, 1, 1—15.
Lohmann K. Biochem. Zschr., 1934, 271, 264—277.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ФАРМАКОЛОГИИ ГАНГЛИОЛИТИКОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИАЛКИЛПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА

А. И. Черкес, А. М. Домбровская, В. А. Крементуло, В. М. Тихоненко

Кафедра фармакологии Киевского медицинского института (зав. кафедрой — действ. чл. АМН СССР проф. А. И. Черкес)

Среди достижений современной фармакологии нейротропных средств значительное место занимают ганглиолитики, т. е. вещества, избирательно блокирующие вегетативные ганглии и тем приводящие к фармакологической «денервации» эффекторных органов. Благодаря влиянию на важные звенья рефлекторной и гуморальной регуляции функций организма эти вещества используются при различных патологических состояниях, обусловленных нарушением вегетативного тонуса (язвенная, гипертоническая болезнь, эндартериитъ и др.).

Ограничивая поток центральных импульсов, они могут нормализовать отношения между высшими центрами нервной системы и внутренними органами, обеспечивая последним необходимый физиологический покой и способствуя восстановлению нарушенных функций.

Изысканию новых эффективных ганглиолитиков среди различных химических групп и исследованию механизма их фармакологического действия посвящены работы многих отечественных и зарубежных авторов (Ачесон, Моу — Acheson, Moe, 1946; З. Н. Веденеева, 1951; М. Л. Тараховский, 1951; Уайн, Масол — Wien, Mason, 1951; С. В. Аничков, М. Л. Беленький, 1953; Я. Шустер, 1958; М. Д. Машковский, Л. Е. Рабкина, 1952; Патен, Цаймис — Paton, Zaimisi, 1957; П. П. Денисенко, 1959; Д. А. Харкевич, 1960, и др.).

На кафедре фармакологии Киевского медицинского института совместно с отделом химии Украинского института экспериментальной эндокринологии с 1952 г. ведутся исследования по изысканию новых ганглиолитиков, изучению особенностей их фармакодинамики и зависимости действия от химической структуры (А. М. Домбровская, В. А. Крементуло, А. И. Черкес, 1955, 1958; В. В. Станкевич, 1956; М. Л. Тараховский, 1951).

Исследован ряд (15 соединений) четвертичных бис-аммониевых оснований с общей формулой:

$$\left[(CH_3)_3 \equiv \overset{+}{N} - (CH_2)n - \overset{+}{N} \equiv (CH_3)_3\right] \cdot 2X^-$$

Данные экспериментальных исследований показали, что два производных полиметилен-бис-триметиламмониевого ряда — гексоний и бензогексоний мало токсичны и обладают выраженным ганглиоблокирующим и гипотензивным действием. Это послужило обоснованием к использованию их в терапии гипертонической, язвенной болезни и в хирургии для получения регулируемой гипотонии. Преимущества бензогексония (имеющего в качестве аниона остаток бензолсульфоновой кислоты) по сравнению с гексонием заключаются в меньшей токсичности, в более продолжительном ганглиолитическом и гипотензивном эффекте. Кроме того, этот препарат химически более устойчив и технология его синтеза проще и дешевле. Гексоний и бензогексоний как ганглиоблокаторы не лишены недостатков, присущих производным четвертичного азота: более выражена блокада парасимпатических ганглиев, чем симпатических, ортостатическая гипотония, плохая всасываемость из желудочно-кишечного тракта и др.

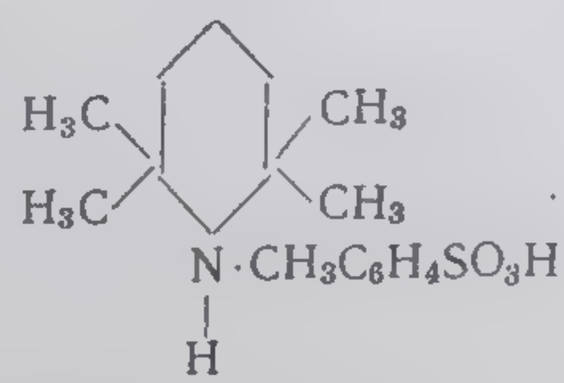
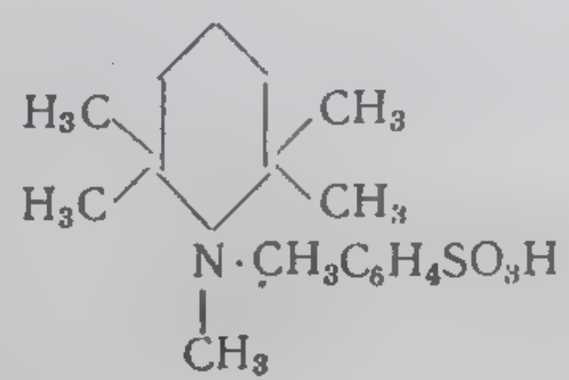
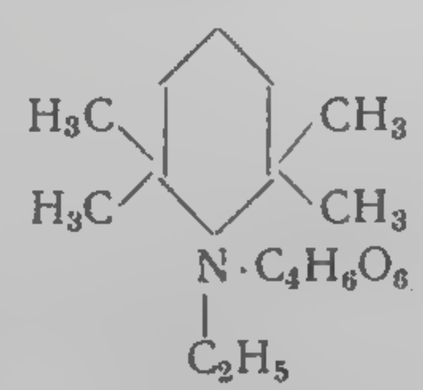
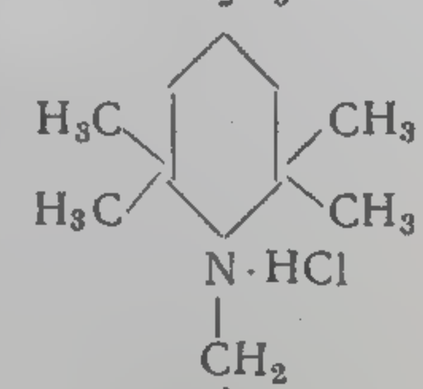
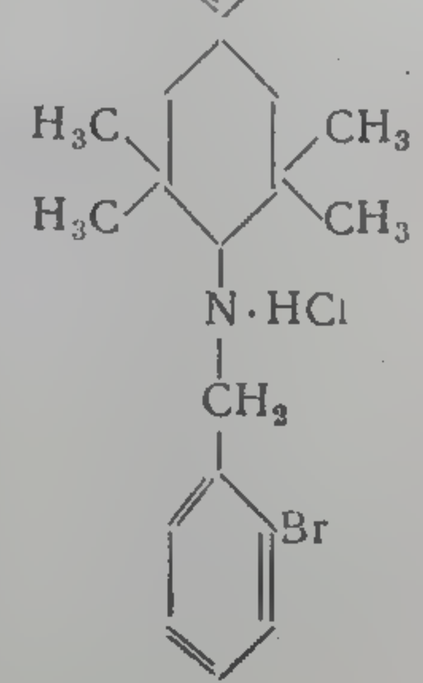
В поисках более совершенных ганглиолитиков установлено, что ганглиоблокирующими свойствами обладают не только производные четвертичного азота, но и вторичные и третичные амины: нанофин, мекамин, мекамиламин, сферофизин, пахикарпин и др. (Ю. И. Сырнева, 1950; Машковский М. Д., 1952; Дозорцева П. М., 1955; Стоун и др.— Stone a. all.; 1956; Уранов Ю. В., 1958).

Среди соединений этой группы обратили на себя внимание производные пиперидина. Один из них — 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин тартрат — препарат пемпидин — оказался активным ганглиоблокирующим и гипотензивным средством (Спенк и др.— Spinks a. all., 1958; Корн — Corne, Egge, 1958; Лии и др.— Lee a. all., 1958) и предложен за рубежом для лечения гипертонической болезни (Харингтон и др.— Harington a. all.).

В. П. Введенский и И. Б. Симон (1960) синтезировали ряд производных полиалкилпиперидина, содержащих в своей структуре вторичный и третичный азот, пространственно экранированный близко расположенными алкильными группами: 2,2,6,6-тетраметилпиперидин толуолсульфонат (условно ТП); 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин толуолсульфонат (пирилен); 1-этил,2,2,6,6-тетраметилпиперидин, тартрат (ЭП); 1-бензил, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин хлоргидрат (БП), 1-ортобромбензил, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин хлоргидрат (ББП). Химическая структура, молекулярный вес и температура плавления этих препаратов представлены в табл. 1. Эти вещества — кристаллические порошки белого или кремового цвета, хорошо растворимы в воде, спирте, плохо в эфире.

Общее действие и токсичность. Общее действие и токсичность этих веществ изучались на белых мышах при энтеральном и внутривенном введении. После введения токсических доз препаратов

Таблица 1

Соединение	Условное название	Формула	Молекулярный вес	Температура плавления C°
2,2,6,6-тетраметилпиперидин толуолсульфонат	ТП		313,450	225—226
1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин толуолсульфонат	Пирилен		327,476	158—160
1-этил,2,2,6,6-тетраметилпиперидин тартрат	ЭП		319,390	156—158
1-бензил,2,2,6,6-тетраметилпиперидин хлоргидрат	БП		268,841	178—181
1-ортобромбензил, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин хлоргидрат	ББП		347,749	208,5—209

у мышей наступает возбуждение, тремор, клоникотонические судороги, экзофтальмус, расширение периферических сосудов (ушей, лап, хвоста, носа), учащенное дыхание, боковое положение и смерть при явлениях паралича дыхания. При внутривенном введении животные погибают через 1—3 *мин*, а при энтеральном — в течение первых 10—20 *мин*. Препарат БП, введенный внутрь в токсических и летальных дозах, вызывает интоксикацию и смерть через 30—50 *мин*, что свидетельствует о более медленном всасывании его из желудочно-кишечного тракта. LD_{50} определялась методом Миллера и Тейнтера (М. Л. Беленький, 1959) и выражалась в *мг/кг* и в *ммоль/кг* веса животного (табл. 2).

Таблица 2

Относительная токсичность производных полиалкилпиперидина
(на белых мышах)

Соединение	LD_{50} при внутривенном введении		Относительная токсичность по показателям, в *ммолях*	LD_{50} при энтеральном введении, в *мг/кг*	Отношение LD_{50} при энтеральном введении к LD_{50} при внутривенном введении
	мг/кг	*ммоль/кг*			
Гексоний	54,2±4,1	0,12 (0,1±0,14)	1,0	1425	26,3
ТП	87,1±5,2	0,28 (0,24±0,32)	0,43	472,1±44,1	5,4
Пирилен	82,2±2,1	0,25 (0,24±0,26)	0,48	467,7±44,5	5,7
ЭП	54,3±4,1	0,17 (0,14±0,20)	0,71	280,8±22,1	5,2
БП	104,7±8,3	0,39 (0,32±0,46)	0,31	841,4±48,3	8,3
ББП	179,9±6,6	0,52 (0,48±0,56)	0,23	—	—

Из табл. 2 видно, что все исследованные препараты, содержащие вторичный и третичный азот, при внутривенном введении менее токсичны, чем соединение четвертичного азота — гексоний, токсичность которого принята за единицу. Препараты ТП и пирилен по токсичности близки между собой. Замена в первом положении метильного радикала на этильный увеличивает токсичность препарата, а введение бензильного и бромбензильного радикалов значительно снижает ее. Взаимоотношение между токсичностью препаратов наглядно иллюстрирует рис. 1, где представлены LD_{50} (с доверительными границами при $p=0,05$) при внутривенном введении.

Низкие показатели отношения LD_{50} при энтеральном и внутривенном введении (5,2—5,7) для препаратов ТП, пирилена и ЭП говорят о лучшей всасываемости из желудочно-кишечного тракта производных полиалкилпиперидинового ряда по сравнению с гексонием. Препарат БП отличается несколько большим отношением энтеральной токсичности к внутривенной, что обусловлено, очевидно, изменением конфигурации его молекул.

При однократном внутривенном введении пирилена кроликам токсические явления в основном носили такой же характер, как и у мышей. Кроме того, присоединились симптомы курареподобного действия: феномен поникания головы, атония мускулатуры конечностей, особенно задних, отвисание нижней челюсти, затрудненное дыхание, боковое положение. LD_{50} пирилена для кроликов составляет 105,2 *мг/кг*.

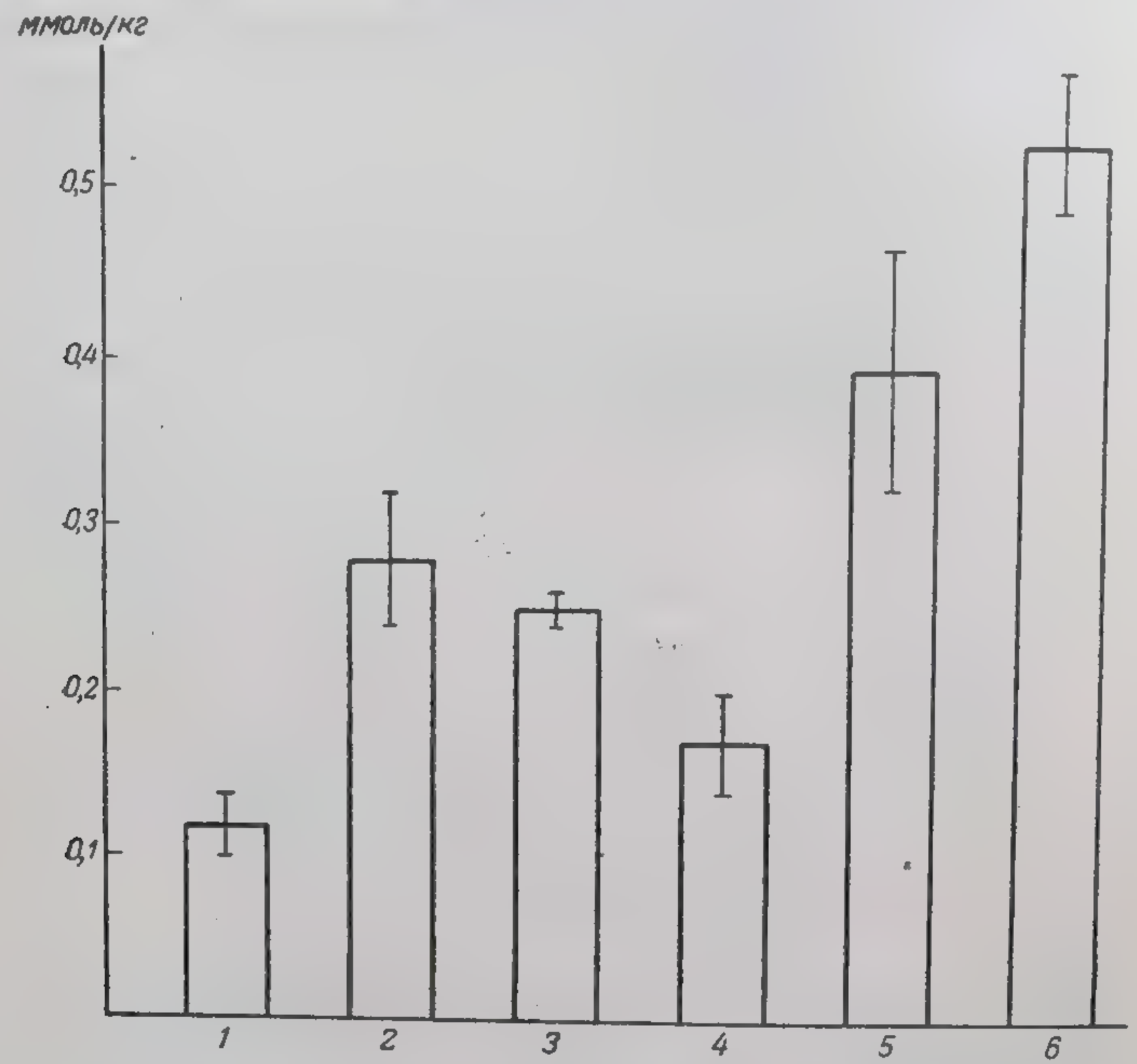


Рис. 1. Сравнительная токсичность производных полиалкилпиперидина (LD_{50}) на белых мышах при внутривенном введении.

1 — гексоний; *2* — препарат ТП; *3* — пирилен; *4* — препарат ЭП; *5* — препарат БП; *6* — препарат ББП.

При длительном внутривенном введении 0,5%-ного раствора пирилена кроликам со скоростью 0,8—1 *мл* в минуту (из расчета содержания вещества 2,5 *мг/кг* в 1 *мл* раствора) LD_{100} составляет 271,5±8,5 *мг/кг*. В тех же условиях LD_{100} гексония — 80 *мг/кг*, бензогексония — 118 *мг/кг*.

Влияние на вегетативные ганглии. Опыты проводились на наркотизированных уретаном кошках. Исследовалось действие препаратов на симпатические и парасимпатические узлы. Влияние препаратов на проведение возбуждения в верхнем шейном симпатиче-

ском узле определялось по изменению тонуса третьего века кошки в условиях длительного (в среднем 3 *мин*) электрического раздражения преганглионарных волокон шейного симпатического нерва. Источником раздражения служил электрический ток от электронного стимулятора, генерирующего прямоугольные импульсы. Частота импульсов 10 *гц*, длительность 2,5 *мсек*, амплитуда максимальная. На каждом животном испытывалось 3—5 разных доз вещества. Препараты вводились внутривенно в дозах 0,01—3 *мг/кг* на фоне тонического сокращения третьего века кошки. После введения препаратов ТП, пирилена и ЭП кратковременное расслабление тонуса третьего века в (пределах 10 *мин*), наблюдается уже начиная с дозы 0,01—0,03 *мг/кг*. Полная блокада развивается при дозах 1—2 *мг/кг*, восстановление тонуса третьего века не наступает в течение 1—2 *ч* и более. Препарат БП по силе и продолжительности ганглиоблокирующего эффекта значительно уступает ТП, пирилену и ЭП. Его ганглиолитическое действие проявляется в дозах 1—5 *мг/кг*. У препарата ББП ганглиолитический эффект не установлен: даже в дозах 10—30 *мг/кг* он не расслабляет тонизированного третьего века кошки.

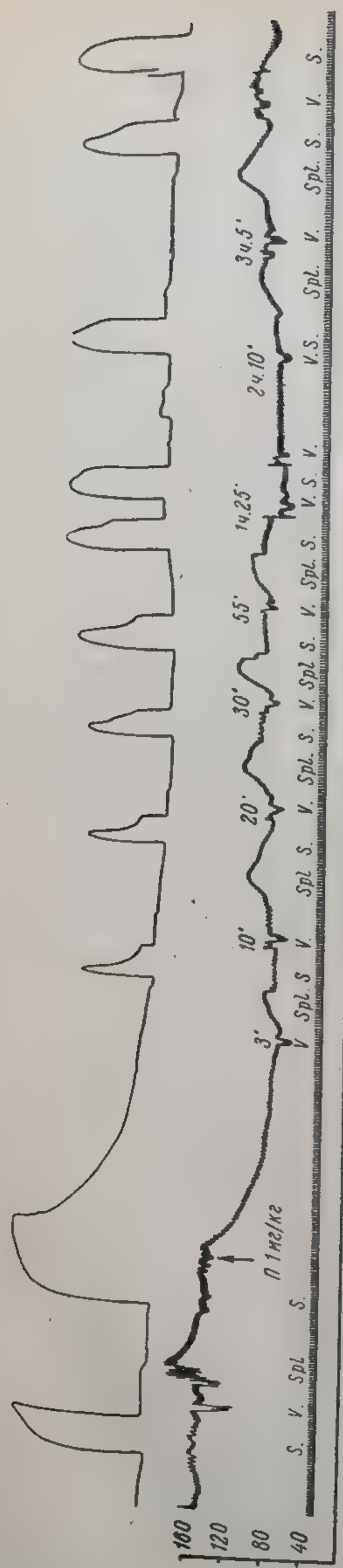
Все производные полиалкилпиперидина не влияют на сокращение третьего века кошки в ответ на внутривенное введение адреналина (20 γ/*кг*) и электрическое раздражение постганглионарных волокон шейного симпатического нерва, это говорит о том, что расслабление третьего века кошки после введения препаратов полиалкилпиперидинового ряда не связано с их влиянием на адренореактивные системы данного органа, а обусловлено ганглиолитическим действием.

Для сравнения силы ганглиоблокирующего действия мы пользовались средними эффективными дозами (ED_{50}), которые устанавливались графически по зависимости между логарифмом дозы и эффектом (М. Л. Беленький, 1959). В табл. 3 представлены средние арифметиче-

Таблица 3

Относительная ганглиоблокирующая активность производных полиалкилпиперидина

Соединение	ED_{50}		Молярное отношение (гексоний — 1,0)
	мг/кг	*ммоль/кг*	
Гексоний	0,172 (0,159 ± 0,185)	0,38 (0,35 ± 0,41)	1,0
ТП	0,055 (0,041 ± 0,069)	0,17 (0,13 + 0,22)	2,24
Пирилен	0,106 (0,092 ∓ 0,120)	0,32 (0,28 + 0,36)	1,19
ЭП	0,132 (0,098 ± 0,166)	0,41 (0,31 + 0,52)	0,93
БП	1,651 (1,303 + 1,999)	6,15 (4,85 + 7,43)	0,061



Кошка, весом 3,4 *кг*. Наркоз уретановый. Сверху вниз: запись сокращения третьего века, запись артериального давления (*мм* рт. ст.), отметка времени (каждые 2 *сек*), нулевая линия; стрелка — внутривенное введение пирилена в дозе 1 *мг/кг*; *S* — непрерывное электрическим током преганглионарных волокон шейного симпатического нерва; *V* — раздражение электрическим током периферического отрезка шейного ствола блуждающего нерва; *Spl* — электрическое раздражение преганглионарных волокон чревного нерва.

Рис. 2. Влияние пирилена на вегетативные ганглии. Опыт от 1/VI 1961 г.

ские ED_{50}, вычисленные из 4—8 опытов, с доверительными границами при $P=0{,}05$.

Сравнивая ганглиоблокирующую активность производных полиалкилпиперидина и гексония, следует отметить, что последний уступает препаратам ТП и пирилену и не отличается от препарата ЭП (статистическая разница не установлена).

Критерием влияния изученных соединений на чревный ганглий служила прессорная реакция кровяного давления на электрическое раздражение большого чревного нерва. Параметры раздражения: частота 10 *гц*, длительность импульсов 0,5 *мсек*, амплитуда максимальная. На этом объекте, а также на ганглиях сердечных ветвей блуждающего нерва изучалось влияние препаратов ТП, пирилена и ЭП. После внутривенного введения их в дозах 0,05—1 *мг/кг* прессорная реакция кровяного давления на электрическое раздражение большого чревного нерва уменьшалась, в то время как при внутривенном введении адреналина (20 *γ/кг*) она не изменялась или даже увеличивалась.

Действие препаратов на передачу импульсов в ганглиях сердечных ветвей блуждающего нерва устанавливалось по величине депрессорной реакции кровяного давления, возникающей в ответ на электрическое раздражение периферического отрезка шейного ствола блуждающего нерва. Параметры раздражения те же.

Установлено, что после внутривенного введения препарата ТП, пирилена и ЭП в дозах 0,05—1 *мг/кг* наблюдается частичная и полная блокада проведения нервных импульсов в указанных ганглиях, в то

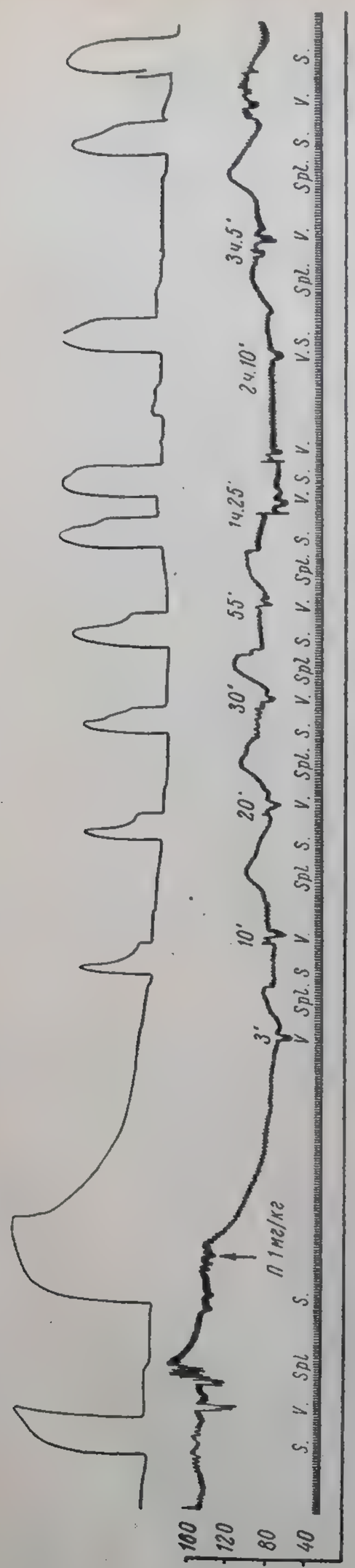


Рис. 2. Влияние пирилена на вегетативные ганглии. Опыт от 1/VI 1961 г.

Кошка, весом 3,4 *кг*. Наркоз уретановый. Сверху вниз: запись сокращения третьего века, запись артериального давления (*мм* рт. ст.), отметка времени (каждые 2 *сек*), нулевая линия; стрелка — внутривенное введение пирилена в дозе 1 *мг/кг*; *S* — непрерывное раздражение электрическим током преганглионарных волокон шейного симпатического нерва; *V* — раздражение электрическим током периферического отрезка шейного ствола блуждающего нерва; *Spl* — электрическое раздражение преганглионарных волокон чревного нерва.

ские ED_{50}, вычисленные из 4—8 опытов, с доверительными границами при $P=0{,}05$.

Сравнивая ганглиоблокирующую активность производных полиалкилпиперидина и гексония, следует отметить, что последний уступает препаратам ТП и пирилену и не отличается от препарата ЭП (статистическая разница не установлена).

Критерием влияния изученных соединений на чревный ганглий служила прессорная реакция кровяного давления на электрическое раздражение большого чревного нерва. Параметры раздражения: частота 10 *гц*, длительность импульсов 0,5 *мсек*, амплитуда максимальная. На этом объекте, а также на ганглиях сердечных ветвей блуждающего нерва изучалось влияние препаратов ТП, пирилена и ЭП. После внутривенного введения их в дозах 0,05—1 *мг/кг* прессорная реакция кровяного давления на электрическое раздражение большого чревного нерва уменьшалась, в то время как при внутривенном введении адреналина (20 γ/*кг*) она не изменялась или даже увеличивалась.

Действие препаратов на передачу импульсов в ганглиях сердечных ветвей блуждающего нерва устанавливалось по величине депрессорной реакции кровяного давления, возникающей в ответ на электрическое раздражение периферического отрезка шейного ствола блуждающего нерва. Параметры раздражения те же.

Установлено, что после внутривенного введения препарата ТП, пирилена и ЭП в дозах 0,05—1 *мг/кг* наблюдается частичная и полная блокада проведения нервных импульсов в указанных ганглиях, в то

время как на внутривенное введение ацетилхолина в дозе 5—10 γ/*кг* реакция кровяного давления сохраняется. Рис. 2 иллюстрирует влияние пирилена на верхний шейный симпатический чревный ганглий и ганглии сердечных ветвей блуждающего нерва кошки.

Блокирующее действие препаратов на парасимпатические ганглии изучалось также на изолированных отрезках тонкого кишечника и на изолированном вагус-желудке морской свинки.

Ганглиоблокирующее действие оценивалось по способности препаратов уменьшать или предотвращать сокращения отрезка кишечника, вызванные возбудителем вегетативных ганглиев — 1,1-диметил-4-фенилпиперазин-йодидом (ДМПП). Последний применялся в концентрациях 5—10 γ/*мл* (Чен, Портман, Уики — Chen, Portman, Wickel, 1951); (Факстоп, Педерсон — Fakstorp, Pedersen, 1954). Методика заключалась в следующем: отрезок подвздошной кишки длиною 1,5 *см* помещался в стаканчик с раствором Тироде, куда прибавлялся ДМПП и тотчас же записывалось сокращение отрезка кишки. После каждого добавления ДМПП кишка дважды промывалась свежим раствором Тироде. Устанавливалась исходная амплитуда сокращения кишечника, а затем в стаканчик вводился исследуемый препарат: после 2-минутной его экспозиции опять испытывалась сократительная способность кишечника на ДМПП. Так как производные полиалкилпиперидина действовали длительно, то ДМПП прибавлялся повторно до установления исходной амплитуды сокращения (рис. 3). Установлено, что препараты ТП, пирилен и ЭП в концентрации 0,2—10 γ/*мл* уменьшают или устраняют спазм кишечника, вызванный ДМПП, но не изменяют сокращения кишечника, вызванные ацетилхолином (0,05—0,25 γ/*мл*).

На изолированном препарате вагус-желудка, изготовленном по методу Греффа и Гольца (Greff, Holtz, 1956), установлено блокирующее действие пирилена на парасимпатические ганглии желудка. Пирилен в концентрации 1—10 γ/*мл* тормозит сокращение мускулатуры желудка, вызванное электрическим раздражением блуждающего нерва, реакция желудка на ацетилхолин и прямое электрическое раздражение стенки желудка (постганглионарных холинэргических структур) остается неизмененной (рис. 4).

С целью изучения механизма ганглиоблокирующего действия препаратов данного ряда мы исследовали их влияние на содержание в верхнем шейном симпатическом узле кошки некоторых фосфорных фракций (АТФ и неорганический фосфор), которые служат главным энергетическим источником деятельности нервной ткани. Кроме того, АТФ, креатинфосфат и другие фосфорные соединения необходимы для синтеза ацетилхолина, обуславливающего передачу возбуждения в вегетативных ганглиях и других Н-холинореактивных системах. Впервые Н. Б. Высоцкой (1957) установлено, что ганглиолитики неодинаково влияют на содержание фосфорных фракций и фосфорилазную активность в верхнем шейном симпатическом узле.

В наших опытах действие ганглиолитиков на фосфорный обмен в верхнем шейном ганглии исследовалось на уретанизированных кошках. Содержание АТФ и неорганического фосфора до и после внутри-

венного введения пирилена и бензогексония в дозе 5—10 *мг/кг* определялось микрохимическим методом Кутнера и Кахен (Kuttner, Cahen, 1927) с некоторым видоизменением: в качестве восстановителя вместо

Рис. 3. Сокращения изолированной подвздошной кишки морской свинки, вызванные ДМПП.

Стрелками указано добавление ганглиолитиков: ЭП 0,6 γ/*мл*; пирилена П 0,6 γ/*мл* и 1 γ/*мл*

двухлористого олова применялся амидол (2,4-диаминофенол хлоргидрат). Установлено, что при полной блокаде проведения импульсов

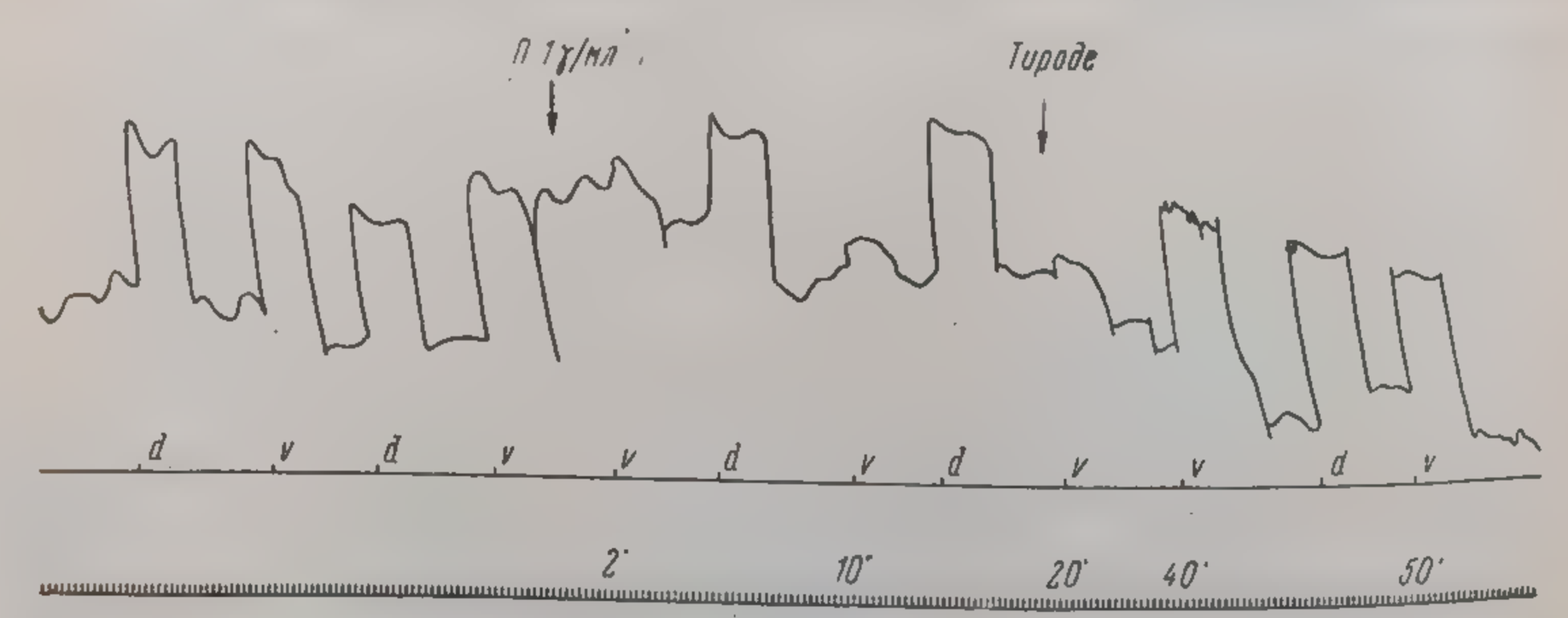


Рис. 4. Влияние пирилена на парасимпатические ганглии изолированного вагус-желудка морской свинки.

Сверху вниз: запись сокращений мускулатуры желудка, отметка раздражения, отметка времени (каждые 2 *сек*); стрелками обозначено введение пирилена и раствора Тироде; *V* — электрическое раздражение вагуса; *d* — электрическое раздражение стенки желудка.

пириленом в верхнем шейном симпатическом узле возникают изменения содержания фосфорных фракций. Так, количество неорганического фосфора в контрольных опытах составляет в среднем 23 *мг*%, а АТФ—8 *мг*%. Под влиянием пирилена содержание неорганического фосфора

возрастает до 25,7 *мг%* (+11,7%), а содержание АТФ снижается до 4,7 *мг%* (—41,3%) (рис. 5).

Бензогексоний в тех же условиях увеличивает количество неорганического фосфора всего на 7%, аденозинтрифосфорной кислоты уменьшает лишь на 10% по сравнению с контрольными опытами.

Результаты этих опытов показывают, что биохимическая реакция ткани симпатического узла на пирилен и бензогексоний неодинакова. Пирилен вызывает большие сдвиги в содержании фосфорных фракций в верхнем шейном ганглии, чем бензогексоний.

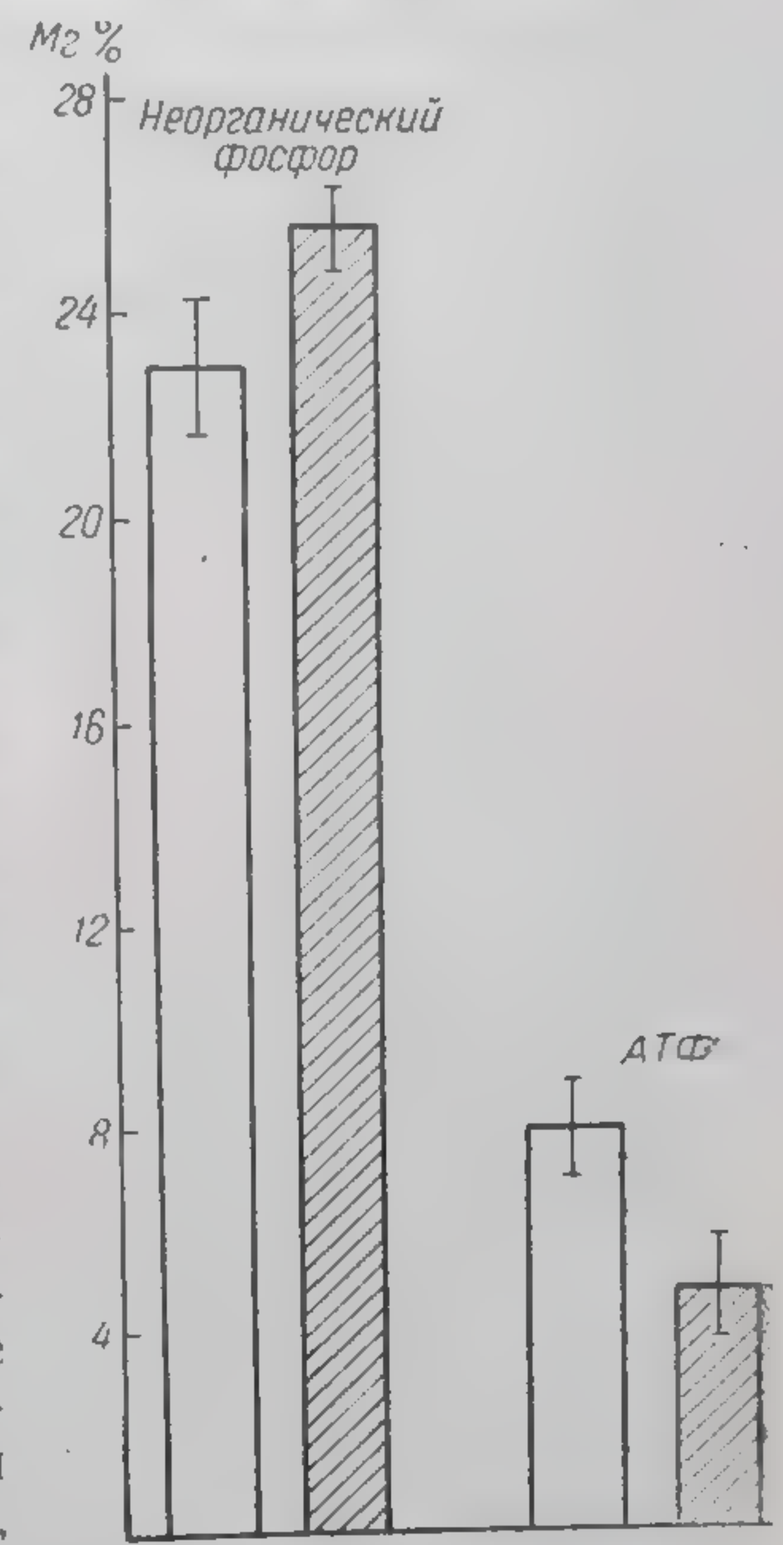


Рис. 5. Влияние пирилена на содержание неорганического фосфора и АТФ в верхнем шейном симпатическом ганглии.

Незаштрихованные столбики—контроль; заштрихованные — под влиянием пирилена.

Влияние на центральные Н- и М-холинореактивные системы. О центральном Н-холинолитическом действии этих препаратов мы судили по способности подавлять у кроликов и мышей никотиновый гиперкинез. Никотин-основание вводился кроликам внутривенно в дозе 0,6 *мг/кг* через 5 *мин* после внутривенного введения холинолитиков, мышам — внутрибрюшинно в дозе 10 *мг/кг* через 15 *мин* после подкожного введения препаратов. Установлено, что препараты ТП, пирилен и ЭП в дозе 4 *мг/кг* и более предупреждают никотиновые судороги у кроликов. В той же дозе препараты предупреждают никотиновые судороги у мышей. Препарат БП оказывает подобное действие в дозе 20 *мг/кг*. Для сравнения силы центрального Н-холинолитического действия были найдены средние эффективные дозы[1], предупреждающие никотиновые судороги и тремор в 50% случаев у мышей (табл. 4). Как видно из представленных данных, противосудорожная активность наиболее выражена у препаратов ТП, пирилена и ЭП, наименее — у препарата БП. Гексоний предупреждал тремор и судороги у мышей в значительно больших дозах. Центральное М-холинолитическое действие изучалось также на мышах при судорогах и треморе, вызванных подкожным введением 15 *мг/кг* ареколина. Оказалось, что все препараты, предварительно введенные подкожно или внутривенно в дозах 1—2 *мг/кг*, усиливают ареколиновый тремор и саливацию и увеличивают смертность от ареколина.

---

[1] Статистическая обработка по методу Миллера и Тейнтера.

Таблица 4

Влияние производных полиалкилпиперидина на центральные Н-холинореактивные системы

Соединение	ED_{50}		Молярное отношение (гексоний — 1,0)
	мг/кг	*ммоль/кг*	
Гексоний	25,70 (15,30 ÷ 36,10)	56,4 (33,5 ÷ 79,2)	1,0
ТП	0,26 (0,13 ÷ 0,39)	0,83 (0,42 ÷ 1,25)	67,9
Пирилен	0,45 (0,23 ÷ 0,67)	1,38 (0,70 ÷ 2,04)	40,8
ЭП	0,76 (0,54 ÷ 0,98)	2,38 (1,69 ÷ 3,07)	23,7
БП	12,59 (9,25 ÷ 15,93)	46,8 (34,40 ÷ 59,30)	1,21

Действие на сердечно-сосудистую систему. Влияние препаратов на кровяное давление исследовалось в острых опытах на интактных кроликах и наркотизированных кошках. При внутривенном введении наблюдается постепенное падение артериального давления, максимум депрессорного эффекта наступает на 3—10-й *мин.* Гипотензивные свойства производных полиалкилпиперидина неодинаковы. Наиболее активными в этом отношении оказались препараты ТП, пирилен и ЭП. Уже в дозах 0,05—0,1 *мг/кг* у кошек они кратковременно снижают артериальное давление на 8—20%. Дозы 1—3 *мг/кг,* вызывают падение артериального давления на 30—60%, длительность гипотензивной реакции — от 30 *мин* до 2 *ч* и более. Препарат БП обладает более слабым гипотензивным действием: в дозе 3—5 *мг/кг* снижает артериальное давление на 10—15% длительностью 5—15 *мин.* Препарат ББП в дозах 0,5—2 *мг/кг* повышает артериальное давление в среднем на 10 *мм* рт. ст. длительностью около 30 *мин*, а в дозах в 5—10 раз больших вызывает кратковременное снижение артериального давления на 10—20 *мм* рт. ст. с последующим незначительным повышением его.

Для оценки гипотензивного эффекта производных полиалкилпиперидинового ряда при экспериментальной патологии сосудистого тонуса была поставлена серия хронических опытов на кроликах с рефлексогенной и питуитриновой формами экспериментальной гипертензии. Оказалось, что при повторном введении пирилена два раза в сутки энтерально в дозе 3 и 2 *мг/кг* внутривенно в течение 15 дней наблюдается лечебный эффект, выражающийся в снижении артериального давления на 60—80 *мм* рт. ст., т. е. почти до исходного уровня. Гипотензивная реакция отмечается на 4—6-й день после начала введения препарата и сохраняется в течение 2—3 месяцев после окончания курса лечения. На рис. 6 приведены данные одного из опытов, показывающие снижение артериального давления у кролика с рефлексогенной формой

экспериментальной гипертонии при приеме пирилена внутрь в дозе 3 *мг/кг* 2 раза в сутки.

Для выяснения механизма гипотензивного эффекта изучаемых препаратов было исследовано действие этих препаратов на периферические сосуды (ухо кролика по методу Кравкова—Писемского и Николаева).

В опытах, поставленных по методу Кравкова—Писемского, препараты ТП, пирилен, ЭП в концентрациях $1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-5}$ в большинстве случаев суживают просвет сосудов на 10—30%, при больших разведениях наблюдается непостоянное действие.

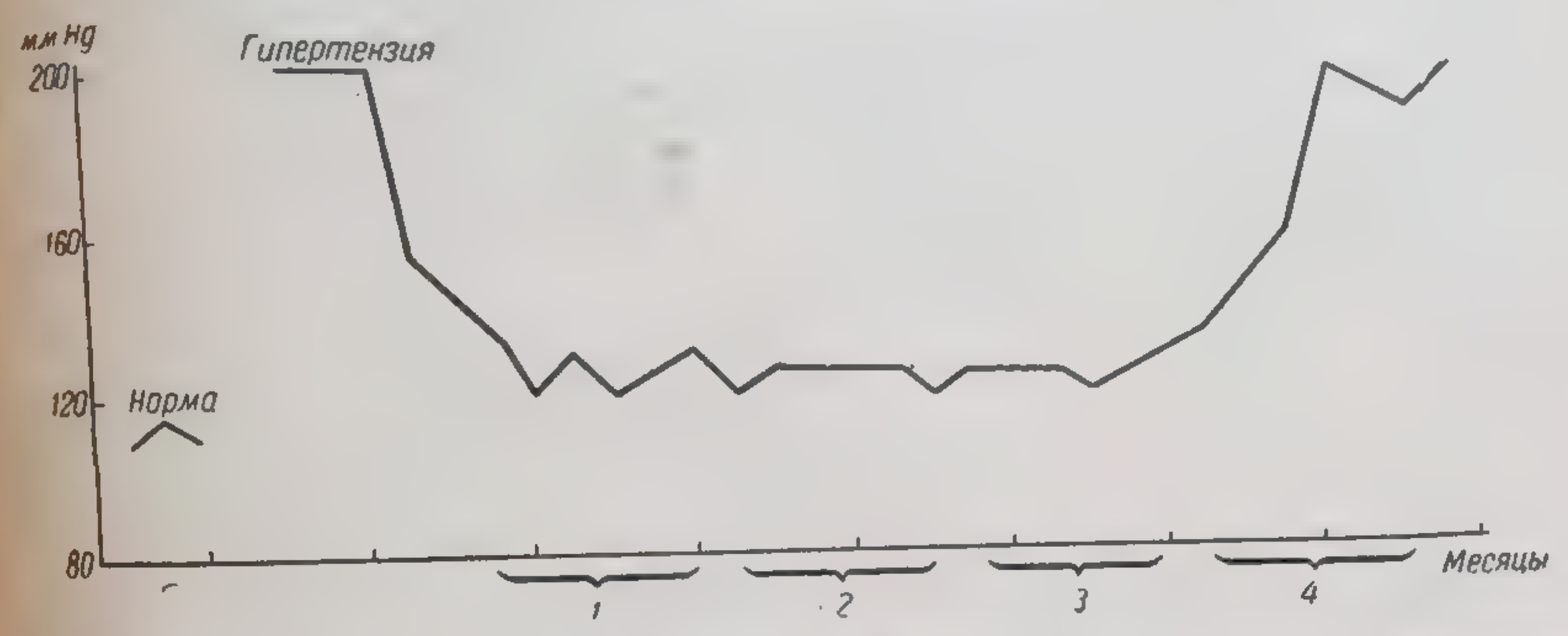


Рис. 6. Влияние пирилена на артериальное давление кролика при экспериментальной рефлексогенной гипертензии. Доза 3 *мг/кг* (внутрь).

По оси абсцисс — время после введения препарата; по оси ординат — кровяное давление в *мм* рт. ст.

При постановке опытов по М. П. Николаеву (с сохраненной иннервацией уха) внутривенное введение ТП, пирилена и ЭП животному в дозах 0,5—3 *мг/кг* вызывает расширение сосудов уха на 17—58% длительностью от 25 *мин* до 1 *ч* 30 *мин*. Препарат БП в указанных дозах не изменяет просвета сосудов, а в дозе 10 *мг/кг* оказывает незначительный, кратковременный сосудорасширяющий эффект.

Сопоставление полученных результатов в обеих сериях опытов позволяет предположить, что гипотензивное действие соединений полиалкилпиперидинового ряда не связано с их непосредственным влиянием на сосудистую стенку.

Наши опыты показали, что при введении ганглиоблокаторов этого ряда уменьшается прессорная реакция артериального давления на зажатие сонных артерий и электрическое раздражение центрального отрезка седалищного нерва. Это может в известной мере указывать на роль центральных механизмов в гипотензивном действии производных полиалкилпиперидина.

На изолированное сердце лягушки исследуемые препараты в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$, $2 \cdot 10^{-6}$ почти не действуют. При увеличении кон-

центрации до $1 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-4}$ наблюдается небольшое уменьшение амплитуды и урежение частоты сердечных сокращений.

Подобные результаты наблюдались в опытах на сердце кролика и кошки in situ. Так, при введении пирилена и ТП в дозах 1—5 *мг/кг* амплитуда сердечных сокращений либо не изменялась, либо уменьшалась, частота сердечных сокращений почти не отличалась от исходной.

Фармакологическая денервация внутренних органов, вызванная ганглиолитиками, может оказывать влияние на уровень процессов обмена этих органов. Представлялось интересным исследовать влияние этих соединений на углеводный обмен в сердечной мышце, о состоянии которого мы судили по содержанию гликогена в сердечной мышце белых крыс. Гликоген определялся по титрометрическому методу Пфлюгера. Пирилен вводился под кожу крысам в дозах 35 *мг/кг*, что составляло 5% LD_{50}, 70 *мг/кг* (10% LD_{50}) и 350 *мг/кг* (50% LD_{50}). С каждой дозой было поставлено 4 серии опытов: в 1-й серии содержание гликогена сердца определялось через 1 *ч*, во 2-й — через 3 *ч*, в 3-й — через 6 *ч* и в 4-й — через 24 *ч* после введения пирилена.

Установлено, что пирилен в дозе 35 *мг/кг* через 1 и 24 *ч* после введения почти не изменяет содержания гликогена в сердечной мышце и только через 3 *ч* вызывает небольшое его увеличение. При больших дозах пирилена (70 и 350 *мг/кг*) через 3 и 6 *ч* содержание гликогена в мышце сердца возрастает на 37—40% и выше по сравнению с исходным уровнем, через 1 и 24 *ч*, как и в предыдущей серии опытов, содержание гликогена в мышце сердца остается почти без изменений.

Обсуждение результатов. Экспериментальные исследования по фармакологии новой группы ганглиолитиков — производных полиалкилпиперидинового ряда, содержащих в своей молекуле вторичный или третичный азот, показывают, что эти препараты обладают выраженным ганглиоблокирующим и гипотензивным действием. Они менее токсичны, чем представители четвертичных аммониевых оснований — гексоний и бензогексоний. Небольшая величина отношения энтеральной токсичности этих препаратов к внутривенной (5,2—5,7) в отличие от бис-аммониевых соединений (26,3) можно объяснить их хорошей всасываемостью из желудочно-кишечного тракта.

В ряду производных полиалкилпиперидина препараты ТП и пирилен по токсичности близки. Введение в первом положении пиперидинового кольца этильной группы приводит к увеличению токсичности (препарат ЭП), а бензильной и бромбензильной — к ее значительному понижению (препараты БП и ББП).

Ганглиоблокирующее действие соединений этого ряда, за исключением препарата ББП, распространяется как на симпатические (верхний шейный и чревный ганглии), так и на парасимпатические узлы (сердечных, желудочных и кишечных ветвей блуждающего нерва). Наиболее чувствительны верхние шейные симпатические ганглии.

Необходимо отметить, что по сравнению с четвертичными аммониевыми основаниями ганглионарная блокада у этих препаратов более выражена и отличается постепенным ее развитием.

В группе производных полиалкилпиперидина ганглиоблокирующая активность обусловлена наличием четырех метильных групп во втором и шестом положении пиперидинового кольца и наличием водорода или небольших алкилов (метил, этил) в первом положении, введение бензильного или бромбензильного радикалов приводит к значительному падению ганглиоблокирующей активности.

При блокаде пириленом передачи возбуждения в верхнем шейном ганглии возникают изменения в содержании фосфорных фракций. Количество неорганического фосфора в ткани ганглия несколько увеличивается (11,7%), количество АТФ значительно уменьшается (41,3%), по сравнению с контрольными цифрами. Бензогексоний при полной блокаде ганглионарной передачи вызывает лишь незначительные сдвиги в содержании фосфорных фракций в верхнем шейном симпатическом узле. Это заставляет предположить, что блокада ганглионарной передачи возбуждения пириленом и бензогексонием по их интимному механизму неодинакова. Наши данные согласуются с таковыми Н. Б. Высоцкой, которая в своих исследованиях (1957, 1960) установила, что гексоний не влияет на содержание АТФ и неорганического фосфора в верхнем шейном ганглии, а ганглиолитики типа никотина (в больших дозах), пахикарпин и ТЭА блокируют передачу возбуждения с уменьшением содержания АТФ и креатинфосфата и увеличением неорганического фосфора.

Таким образом, нарушение ганглионарной передачи нервного возбуждения ганглиолитиками может носить двоякий характер: блокада со значительным уменьшением содержания АТФ и увеличением неорганического фосфора (никотин, ТЭА, пентамин, пахикарпин и пирилен) и блокада без изменений или с незначительным изменением содержания, АТФ и неорганического фосфора (гексоний и бензогексоний).

Нам удалось установить, что некоторые соединения полиалкилпиперидинового ряда блокируют не только Н-холинореактивные системы вегетативных ганглиев, но и центральные Н-холинореактивные системы. Это, по-видимому, объясняется их способностью легко проникать через гематоэнцефалический барьер. Увеличение размеров молекул за счет замены водорода у азота на бензильный радикал приводит к значительному снижению центральной Н-холинолитической активности.

Что касается гипотензивного действия этих препаратов, то на основании проведенных экспериментальных исследований можно полагать, что оно является результатом блокады симпатических ганглиев и действия на центральные механизмы регуляции кровяного давления. О влиянии пирилена на сердце говорят сдвиги в углеводном обмене сердечной мышцы, а именно увеличение содержания гликогена.

Таким образом, установлено, что наряду с четвертичными бис-аммониевыми соединениями выраженными ганглиолитическими и гипотензивными свойствами обладают некоторые производные полиалкилпиперидинового ряда. При этом препараты ТП, пирилен и ЭП по сравнению с гексонием и бензогексонием менее токсичны, активно блокируют вегетативные ганглии, проявляют выраженное гипотензивное действие,

а также хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Последнее определяет их эффективность при приеме внутрь.

Наблюдениями на больных в клиниках Киевского, Харьковского медицинских институтов и в Украинском институте клинической медицины им. Стражеско установлено, что пирилен легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и обладает более выраженным гипотензивным действием, чем гексоний и бензогексоний. Препарат эффективен при гипертонических кризах и гипертонической болезни со стойким повышением кровяного давления. Важной особенностью пирилена является возможность введения внутрь в амбулаторных условиях, так как он не дает резких колебаний кровяного давления. На основании экспериментальных данных и клинических наблюдений пирилен разрешен Фармакологическим комитетом МЗ СССР к выпуску в качестве препарата при лечении гипертонической, язвенной болезни, эндартериитов и других заболеваний.

Из других производных этого ряда наиболее перспективен препарат ТП (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин толуолсульфонат), который по токсичности не отличается от пирилена, а по ганглиоблокирующей активности превосходит его. Фармакологическое изучение препаратов этой группы продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков С. В. В сб.: Ганглиолитики и блокаторы нервно-мышечных синапсов. Л., ИЭМ, 1958.

Аничков С. В., Беленький М. Л. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 1, 5.

Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959

Введенский В. П., Симон И. Б. Тезисы докладов научной конференции по вопросам физиологии и патологии эндокринной системы. Харьков, 1960, 114

Веденеева З. И. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 2, 28

Высоцкая Н. Б. Фармакол. и токсикол., 1957, 20, 2, 12.

Высоцкая Н. Б. Фармакол. и токсикол., 1957, 20, 4, 3.

Высоцкая Н. Б. Фармакол. и токсикол., 1960, 23, 2.

Денисенко П. П. Ганглиолитики. Л., 1959.

Дозорцева П. М. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 4, 42

Домбровская А. М., Крементуло В. А., Черкес А. И. Фізіологічний журн., 1955, 1, 4, 80.

Домбровская А. М., Крементуло В. А., Черкес А. И. Врач. дело, 1958, 12, 1.

Машковский М. Д., Рабкина Л. Е. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 2, 23.

Станкевич В. В. Экспериментальные исследования по фармакологии 1,6-гексаметилен-бис-триметиламмония дийодида. Автореф. дисс., Киев, 1956.

Сырнева Ю. И. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 2, 26.

Тараховский М. Л., Фармакология новых гипотензивных средств — тетраэтиламмония и бензолина. Автореф. дисс., Киев, 1951.

Уранов Ю. В. Фармакол. и токсикол., 1958, 2, 8.

Харкевич Д. А. О закономерностях в строении и действии веществ, блокирующих передачу возбуждения в вегетативных ганглиях. Автореф. дисс., М., 1960.

Черкес А. И., Домбровская А. М., Крементуло В. А. Материалы 8-й Всесоюз. конф. фармакологов, Тбилиси, 1960.

Шарапов И. М. В сб.: Химия и медицина, вып. 15, М., 1960.

Шустер Я. Сравнительное фармакологическое изучение некоторых бисаммониевых оснований, содержащих четвертичные атомы в насыщенных гетероциклических системах. Автореф. дисс., Рига, 1958.

Acheson G. H., Moe G. K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1946, 87, 3, 220.

Chen G., Portman R., Wickel A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1951, 103. 3, 330.
Corne S. J., Edge N. D. Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 339.
Greeff K., Holtz P. Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 1956, 227, 427.
Fakstorp J., Pedersen J. G. A. Acta pharmacol. et toxicol., 1954, 10, 7.
Harington M., Priscilla, Kinsaid-Smith, Milne M. D. Lancet, 1958, 2, 6.
Kuttner T., Cahen H. R. J. Biol. Chemist., 1927, 75, 517.
Lee G. E. a. oth. Nature, 1958, 181, 1717.
Paton W. D. M., Zaimis E. J. Pharmacol. Rev., 1952, 4, 3, 219.
Spinks A., Young E. H. P., Farrington J. A., Dunlop D Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 501.
Stone C., Torchiana M. L., Navarro A., Beyer K. H. J. Pharmacol. exp. Ther., 1956, 117, 2, 169.
Wien R., Mason D. F. J. Brit. J. Pharmacol., 1951, 6, 4, 311.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ С. В. АНИЧКОВА

К вопросу о действии стрихнина на лягушек. Изв. ВМА, СПб., 1912, 24, 1, 508—509.

Периодическая деятельность пищеварительных путей у человека. Казанский мед. журн., 1914, 14, 1—16. Неврологический вестн., 1914, 21, 3.

О добывании «периодического» поджелудочного сока у людей с диагностической целью. Харьковск. мед. журн., 1914, 17, 5, 418—430.

О брадикардии при холере у детей (совм. с С. П. Заводским). Русск. врач, 1918, I, 233—235.

О действии хинина на периферические сосуды животных и человека. Русск. физиол. журн., 1921, 3, 1—5, 206—219.

О голодном истощении (совм. с С. П. Заводским). Арх. клин. и экспер. мед., 1922, 2/3, 86—91.

О действии ядов на периферические сосуды человека по опытам на изолированных пальцах. Сб. научн. трудов в честь проф. А. А. Нечаева, 1922, I, 1—9.

О самостоятельных ритмических сокращениях артерий и о реакции сосудов на местное раздражение по опытам на изолированных пальцах человека. Русск. физиол. журн., 1922, 69, 69—84.

О деятельности сосудов изолированных пальцев здоровых и больных людей. Тр. Терапевтич. о-ва в Петрограде, 1922, февраль.

Über die Tätigkeit der Gefässe isolierter Finger und Zehen von der gesunden und kranken Menschen. Zschr. ges. exper. Med., 1923, 35, 1/3, 43—75.

Über die Wirkung von Giften auf die Coronargefässe des isolierten Menschenherzens bei verschiedenen Erkrankungen. Zschr. ges. exper. Med., 1923, 36, 1/3, 236—246.

Об изменении чувствительности к ядам изолированных сердец у отравленных лягушек. Арх. теор. и практ. мед., 1923, 1, 3/4, 306—320.

К фармакологии вен. Pflüger's. Arch. ges. Physiol., 1924, 202, 1/2, 139—143.

Die motorische und secretorische Tätigkeit des leeren Magens beim Hunde und ihre Veränderung nach dem Überhitzen. Zschr. exper. Med., 1923, 42, 4/6, 405—423.

Действие на организм боевых отравляющих веществ. Лекции, организованные ячейкой Доброхима при ВМА, Л., 1924, 1—22.

Действие симпатических и парасимпатических ядов на движения пустого желудка. Русск. физиол. журн., 1925, 8, 1, 67—79.

Die Wirkung des Blutgerinnungsprozesses auf die Kontractionen des isolierten Darmes und seine Adrenalinreaktion. (совм. с Орнатским). Zschr. ges. exp. Med., 1925, 44, 5/6, 622—634.

Переживание органов и культура тканей вне организма (совм. с Н. Хлопиным), Л., 1925, 1—99.

Pharmakologische Untersuchungen über isolierte Endokrindrüsen. Arch. exp. Path. Pharmak., 1926, III, 38—39.

Verhandl. Deutsch. Pharmakol. Gesellschaft., 5, Tagung, 13—15 Aug., Rostock, 1925. Über die Wirkung des Lobelins (Lobelinum crystalisatum «Ingelheim») auf die isolierte

Nebennieren. Arch. f. exr. Path. Pharmak., 1926, 118, 3/4, 242—252.
К фармакологии кристаллического лобелина. Вестн. хир. и погран. областей, посв. проф. В. А. Оппелю, 1926—1927, 24, 136—142.
Über die Lokalisation der Wirkung des Nikotins auf die Nebenniere (совм. с А. И. Кузнецовым). Arch. exp. Path. Pharmak., 1928, I, 137, 3/4, 180—186.
Über die kombinierte Wirkung des Nikotins und der Narkotika der Fettreihe aug die isolierte Nebenniere. Arch. exp. Path. Pharmak., 1927, 122, 5/6, 308—318.
Über die Einschliessung der isolierten Nebenniere in Starlings Herz-Lungenpräparat. Arch. exper. Path. Pharmak., 1928, Bd. 128, 118.
Verhandl. Deutsch. Pharmakol. Gesellschaft, 21—23 sept., Würzburg, 1927.
Die Wirkung des Strophantins auf das suffiziente und auf das insuffiziente Warmblüterherz. Dtsch. med. Wschr., 1928, 40, 1—7.
Das Herz-Lungen-Nebennierenpräparat (совм. с А. И. Кузнецовым). Arch. exp. Path. u. Pharmak., 1928, 137, 3/4, 168—179.
Über die Lokalization der sensibilisierenden Wirkung des Kokains auf die Pupille (совм. с А. А. Зарубиным). Arch. exp. Path. u. Pharmak., 1928, 131, 5/6, 376—382.
Здравоохранение в условиях химической войны (совм. с проф. Лихачевым, д-ром Ласточкиным и д-ром Леонардовым). 1931.
Die Abhängigkeit der Erregbarkeit des Herzens und der ventrikulären Extrasystolie vom Zustand des Keith-Flackschen Knotens. Arch. exp. Path. u. Pharmak., 1932, 165, 5/6, 696—711.
Состояние узла Кис — Флякка и вентрикулярная экстрасистолия. Клин. мед., 1932, 10, 13/16, 468—474.
Die Reizbarkeit des Herzens bei Veränderung der Tätigkeit des Keith-Flackschen Knotens. Arch. exp. Path. Pharmak., 1932, 157, 93. Verhandl. Deutschen Pharmakol. Gesellschaft, 10 Tagung, 4—7 Sept. 1930 in Königsberg, 1930.
Медико-санитарные основы военно-химического дела (совм. с проф. Лихачевым и д-ром Предтеченским). Л.. 1933.
Über die kombinierte Wirkung des Chinidins und Sympatols auf das Herz. (совм. с В. В. Закусовым). Zschr. f. exp. Med., 1933, 88, 5/6, 682—692.
Natrium nitrit — Vergiftung durch Verwechslung mit Kochsalz. Sammlung von Vergiftungsfällen, 1933, 4, 6, 97—98.
О причине кислородного голодания тканей при отравлении тканей удушающими ОВ. Материалы по медико-санитарным вопросам обороны. Сб. I, 1934.
О ритмических изменениях тонуса изолированной кишки кошки при одновременном воздействии симпатико- и парасимпатикотропных ядов (совм. с проф. Лихачевым). Физиол. журн. СССР, 1934, 17, 3, 409—414.
Участие рефлекторных механизмов в резорбтивном действии на дыхание ядов группы никотина. Физиол. журн. СССР, 1934, 17, 6, 1323—1332.
О действии ваго- и симпатикотропных ядов на различные узлы сердца. Физиол. журн. СССР, 1934, 2, 318—329. Arch. exp. Path. Pharmak., 1935, 117, 2/3, 260—271.
Анабазин как ганглионарный яд (совм. с А. Я. Плещицер). Тр. ВМА, 1935, 4, 261—268.
Основные отличия в угнетающем действии на сердце «ваготропных» и «миотропных» ядов. В сб., посвящ. 25-летию науч. деятельности проф. Н. Н. Аничкова, 1935, 21—24.
Рефлексы на дыхание, возникающие при циркуляции ядов по сосудам (совм. с В. В. Закусовым, А. И. Кузнецовым и Н. Г. Поляковым-Станевичем). Тр. XV Международного конгресса физиологов, Л., 1935, 10—11.
Фармакотерапия сердца в свете экспериментальной фармакологии. Клин. мед., 1936, 14, 8, 1097—1104.
Рефлексы на дыхание при внутривенном введении хлористого аммония. Физиол. журн. СССР, 1936, 20, 1, 73—79. Arch. Int. Pharmacodyn., 1936, 54, 2, 193—200.
Исследование электропроводности легких при отеке (совм. с Т. М. Михайловым). Физиол. журн. СССР, 1936, 20, 1, 68—72.
О действии цитизина и кониина на рецепторы каротидных синусов. Физиол. журн. СССР, 1937, 21, 1, 27—33. Arch. int. Pharmacodyn., 1937, 55, 1, 61—75.
О природе химических рецепторов каротидных синусов (действие на каротидный синус азида натрия). Бюлл. экспер. биол. и мед., 1945, 19, 4—5, 75—77.

Влияние никотина и анабазина на выход ионов калия из поперечно-полосатых мышц. Фармакол. и токсикол., 1945, 8, 5, 29—31.
Фармакологическая характеристика холинорецепторов центральной нервной системы (совм. с М. А. Гребенкиной). Бюлл. экспер. биол., 1946, 22, 3, 28—29.
Действие кураре на каротидные клубочки. Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 3, 267—274.
Н. П. Кравков и современные проблемы фармакологии. Журн. общей биологии, 1947, 8, 3, 223—237.
Механизм антидиуретического действия ганглионарных ядов. (совм. с А. А. Белоус). Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 6, 787—790.
Новые ферментные яды. Природа, 1947, 9, 65—68.
Фармакологический анализ каротидных хеморецепторов (совм. с М. Л. Беленьким и Т. А. Мельниковой). Тез. докл. 7-го съезда физиологов, биохимиков, фармакологов. М., 1947, 668.
Влияние цианистого калия на чувствительность каротидных химиорецепторов (совм. с М. Л. Беленьким). Бюлл. экспер. биол., 1948, 25, 2, 120—122.
Успехи и перспективы в области фармакологии сосудов. Тр. 4-й сессии АМН СССР, М., 1948, 56—61.
Действие никотина на выделение изолированным надпочечником азотсодержащих веществ (совм. с А. А. Петропавловской). Фармакол. и токсикол., 1949, 12, 5, 13—15.
Новое в области сосудорасширяющих средств (Новое в лекарственной терапии). Новости мед., 1949, 12, 1—10.
Успехи в области фармакологии сосудов. Вопр. теоретич. мед. Сб. научных работ ЛСГМИ, Л., 1949, 165—176.
Николай Павлович Кравков. К 25-летию со дня смерти. Физиол. журн. СССР, 1949, 35, 4, 367—372.
Нейрогуморальная регуляция в эндокринологии. Физиол. журн. СССР, 1950, 36, 1, 64—68.
И. П. Павлов как фармаколог (совм. с М. А. Гребенкиной) АМН СССР, М., 1950, 2-е изд. М., 1951.
Влияние ионов магния на каротидный клубочек. Бюлл. экспер. биол. и мед. (совм. с Т. Н. Томилиной). Бюлл. экспер. биол. и мед., 1950, 30, 4, 10, 266—269.
И. П. Павлов о задачах и путях фармакологии. Журн. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 1, 5—10.
Некоторые итоги фармакологического анализа химической чувствительности каротидного клубочка. Физиол. журн. СССР, 1951, 1, 28—34.
Значение павловских методов для фармакологии. Клин. мед., 1951, 7, 7—11.
Новые советские лекарственные средства. Всесоюзн. о-во по распространению полит. и научн. знаний, Л., 1951.
Наследие И. П. Павлова и наши задачи в области фармакологии. В сб.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Тр. ЛСГМИ, 1952, 12, 5—12.
Фармакологические вещества адрено- и холинолитического действия. В сб.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Тр. ЛСГМИ, 1952, 12, 13—19.
Фармакология условных рефлексов. Физиол. журн. СССР, 1952, 38, 1, 3—12.
Фармакологическое наследие Павлова. «Медицинский работник», 1952, 3 февраля. «Deutsche Gesundheitswesen», 1952, 112.
Вещества, блокирующие Н-холинорецепторы и применение их в качестве сосудорасширяющих средств. В сб.: Современные вопросы мед. науки, М., 1951, 69—75.
Некоторые вопросы фармакологии в свете учения И. П. Павлова. Вестн. мед. наук СССР, 1952, 1, 23—27.
Гигиеническое значение раздражителей малой интенсивности во внешней среде в свете учения И. П. Павлова. Гиг. и сан., 1952, 10, 7—12.
О зависимости между химическим строением и фармакологическим действием среди холиномиметических веществ (совм. с М. Л. Беленьким). Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 6, 18—22.
Новое в области фармакологии нервной регуляции кровообращения и дыхания. Тр. Объединенной сессии отдела биологических наук и отдела клинической медицины АМН СССР с участием Рязанского мед. ин-та 13—16 июня 1951 г., Рязань, 1952, 31—37.
Лекарственные воздействия на нервную регуляцию. Медицинский работник, 1953, 27 марта.

Задачи советских фармакологов в свете решений 19-го съезда партии. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 6, 3—5.
О зависимости между химической структурой и фармакологическим действием холинолитических средств (совм. с М. Л. Беленьким). Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 1, 5—10.
Н. Е. Введенский и общество биохимиков, физиологов и фармакологов им. И. М. Сеченова. Физиол. журн. СССР, 1953, 39, 2, 257—260.
Экспериментальное обоснование фармакотерапии гипертонической болезни и ангиоспазмов в свете учения И. П. Павлова. В сб.: Фармакология новых лекарств. средств. Л., 1953, 5—13.
Критически освобождаться от идеологических ошибок. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 2, 7—11.
Проблема фармакотерапии гипертонической болезни и ангиоспазмов в свете учения И. П. Павлова. Вестн. АМН СССР. 1953, 3, 20—27.
Учебник фармакологии (совм. с М. Л. Беленьким). Л., 1954, 1—452, 2-е изд., Л., 1955.
Рефлексы с химиорецепторов на эндокринные железы. Физиол. журн. СССР, 1954, 40, 4, 420—423.
Исследования в области фармакологии нервной регуляции пищеварительного тракта. В кн.: Проблемы физиологии и патологии пищеварения. Тр. научн. совещания по проблеме физиологии и патологии пищеварения в 1951 г., М.— Л., 1954, 12—17.
Успехи советского лекарствоведения. Наука и жизнь, 1954, 10, 36—38.
Фармакотерапия язвенной болезни в свете учения И. П. Павлова. В сб.: Новые данные о язвенной болезни, Тр. ЛСГМИ, 20, 1954, 65—73.
К 30-летию со дня смерти Н. П. Кравкова. Фармакол. и токсикол., 1954, 17, 3, 5—10.
Новые лекарства. В кн.: Ленинградский альманах, 1954, 7, 336—339.
Фармакология процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Киев, 1955.
Нарушение синтеза белка при дистрофии слизистой оболочки желудка (совм. с И. С. Заводской). В кн.: Физиология нервных процессов. Сб., посвящ. 70-летию Фольборта, Киев, 1955, 290—297.
Участие рефлексов с химиорецепторов в токсикологических процессах. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 1, 3—7.
Развитие павловских идей в фармакологии. Здравоохранение советской Эстонии Тр. республ. общ-ва физиол., биохим., фармакол. Сб. 3, Таллин, 1955, 112—123.
Фармакология веществ, влияющих на процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Тезисы доклада на VIII съезде Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. 19—29 мая 1955. Киев, 1955, Румынск. пер., Bucuresti, 1956.
Изыскание и изучение фармакологических веществ, влияющих на нервную регуляцию. Ежегодник ИЭМ за 1955 г., Л., 1956, 147—153.
Материалы к изучению влияния проникающей радиации на организм. Ежегодник ИЭМ за 1955 г., Л., 1956, 405—408 (совм. с Н. А. Хараузовым).
Проблема направленного синтеза новых лекарственных препаратов. Вестн. АН СССР, 1956, 6, 33—45.
Влияние ганглиолитиков на тканевый обмен. Тезисы докл. на XX Международном конгрессе физиологов в Брюсселе 30 июня — 4 августа 1956 г., М., 1956, 190—194.
Ганглиолитические вещества (ганглиолитики). Обзор. Фармакол. и токсикол., 1957, 20, 5, 90—95.
Фармакология и клиническое применение синтетических холинолитиков. В кн.: Проблемы физиологии центральной нервной системы. Сб., посвящ. 70-летию со дня рождения акад. К. М. Быкова. Ин-т физиологии им. И. П. Павлова, М.—Л., 1957, 34—39.
Фармакологическое воздействие на эндокринные железы через нервную систему. Физиол. журн. СССР, 1957, 43, 7, 685—690.
Успехи в области фармакологии веществ, избирательно действующих на центральную нервную систему. Ежегодник ИЭМ за 1956 г., Л., 1957, 2, 241—244.
Проблема изыскания новых средств, влияющих на центральную нервную систему. Ежегодник ИЭМ за 1957 г., Л., 1958, 153—157.
Новые холинолитические лекарственные средства. Тр. ЛСГМИ, 1958, т. 37, 5—12.

Проблема избирательного действия лекарственных веществ на центральную нервную систему. В сб.: Избирательное действие веществ на центральную нервную систему, под ред. С. В. Аничкова, 1958, 5—15.
Ганглиолитики и блокаторы нервномышечных синапсов. В кн.: Ганглиолитики и блокаторы нервномышечных синапсов. Л., ИЭМ, 1958, 4—13.
Применение метода меченых атомов в изучении дистрофических и токсикологических процессов. Вестн. АМН СССР, 1958, 7, 9—14.
Einfluss der zentralen Cholinolytica auf die Aktivität der Nebennierenrinde. Arch. exp. Path. Pharmak., 1959, 236, 1. 89—91 (совм. с А. Н. Поскаленко).
Relations structurelles d'activité de certains curarisants de sinthese (совм. с Н. В. Хромовым-Борисовым). Atti XI Congress Societa Italiana di anesthesiologia. Symposio Intern. su curaro, curaro simile e curarizanti. Venezia, 1958, 187—193.
Впечатления о поездке в США (совм. с В. В. Закусовым и В. С. Русиновым). Вестн. АМН СССР, 1959, 12, 42—53.
Investigations of new centrally active drugs. The Medicus Pakistan, 1959, 18, 2, 75—78.
Фармакология центральных холинергических синапсов. Тез. докл. на научной отчетной конференции ЛСГМИ, посвящ. внеочередному XXI съезду КПСС, Л., 1959.
Влияние на центральную нервную систему новых конкурентных антагонистов, алкалоидов пуринового ряда (совм. с Бородкиным Ю. С.). Вестн. АМН СССР, 1959, 1, 14—16. XXI International Congress of Physiological Sciences 9—15 August 1959. Buenos-Aires, 1959, 23—27.
Central cholinolytics as intensifiers of hypnotic and narcotic drugs (совм. с П. П. Дениенко). Med. Experimentalis, 1959, 1, 5, 255—259.
Reflexes from carotid Bodies upon the Adrenals (совм. с Е. И. Малыгиной, А. Н. Поскаленко, В. Е. Рыженковым) Arch. int. Pharmacodyn., Gand. Belgique, 1960, 129, 1—2, 156—165.
Фармакология центральных холинергических синапсов. Фармакол. и токсикол., 1960, 23, 3, 194—200.
Регуляторное значение рефлексов с каротидных клубочков. В кн.: Некоторые вопросы современной физиологии. Сб., посвящ. 70-летию со дня рожденеия проф. П. С. Купалова, Медгиз, 1960, 171—172.
Изыскание новых веществ седативного действия. I Венгерская конференция по исследованию медикаментов и терапии в Будапеште 23—30/IV 1960, 40.
Изыскание новых средств седативного действия. Ежегодник ИЭМ за 1959 г. Л., 1960, 212—216.
Изучать природные лекарственные ресурсы — важная задача ученых. Ташкентская правда, 1961, 6 мая.
Highlights of Soviet Pharmacology. Ann. Rev. of Pharmacology, California, 1961, 1, 21—28.
Наши работы по нейрофармакологии. Вестн. АМН СССР, 1961, 16, 11, 68—74.
Раздражение симпатикуса как причина поражения миокарда (совм. с З. И. Веденеевой). Acta physiologica Acad. Sci. Hungarica, 1961, 19, 1—4, 9—18.
Регуляторное значение рефлексов с каротидных клубочков. Ежегодник ИЭМ за 1960 г., Л., 1961, 97—103.
Аничков С. В. Фармакология химиорецепторов каротидного клубочка (совм. с М. Л. Беленьким). Л., 1962.

Приложение 2

СПИСОК ДОКТОРСКИХ И КАНДИДАТСКИХ ДИССЕРТАЦИЙ, ВЫПОЛНЕННЫХ ПОД РУКОВОДСТВОМ С. В. АНИЧКОВА

I. Диссертации на степень доктора мед. наук:

Асратян С. Н. Влияние аглюконов сердечных глюкозидов на центральную нервную систему. Л., 1959.

Беленький М. Л. Фармакологический анализ значения и механизма химической чувствительности рецепторов каротидного клубочка. Л., 1952.

Белоус А. А. Фармакологический анализ рефлекторной регуляции нейрогипофиза. Л., 1952.

Денисенко П. П. Фармакологическая характеристика некоторых эфиров ароматических кислот и аминоспиртов как центральных холинолитических средств. Л., 1963.

Заводская И. С. Экспериментальная дистрофия стенки желудка и ее фармакотерапия. Л. 1958.

Закусов В. В. Рефлексы на дыхание при действии ядов на сосуды различных сосудистых областей. Л., 1936.

Калашников В. П. Содержание и характеристика действующих алкалоидов культивируемых и отечественных дикорастущих видов лобелии. Л., 1937.

Крылов С. С. Фармакологический и электрофизиологический анализ чувствительности химиорецепторных приборов каротидных клубочков. Л., 1963.

Мельникова Т. А. Влияние некоторых новых холинолитических веществ (аникаина, дифацила и тетамона-И) на секреторную функцию пищеварительного канала. Л., 1954.

Митрофанов А. И. Эфедрин как антагонист холинолитиков. Л., 1959.

Стройков Ю. Н. Влияние блокаторов симпатической нервной импульсации на функцию и обмен скелетной мышцы. Л., 1963.

Пасков Д. С. Фармакологическая характеристика алкалоида нивалина как антихолинэстеразного средства. Л., 1958.

Тараховский М. Л. Фармакологическая характеристика холинолитиков производных моно- и бисчетвертичных аммониевых оснований. Л., 1962.

Харауэов Н. А. Фармакотерапия экспериментальных гиперкинезов центрального происхождения. Л., 1954.

II. Диссертации на степень кандидата мед. наук:

Александрова А. Е. Влияние аминазина на функции желудочно-кишечного тракта. Л., 1958.

Алликметс Л. Х. Фармакологическая характеристика диэтилдиамида имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ-288 — этефил) как стимулятора центральной нервной системы. Л., 1963.

Асратян С. Н. Действие ганглионарных ядов на изолированный каротидный синус. Л., 1936.

Белоус А. А. Действие некоторых ядов на секрецию задней доли гипофиза. Л., 1947.
Бородкин Ю. С. Влияние на центральную нервную систему производных имидазолдикарбоновой кислоты, Л., 1959.
Веденеева З. И. Сравнительное действие бромистого тетраэтиламмония на симпатические и парасимпатические ганглии, хромафиновую ткань надпочечника и каротидные химиорецепторы. Л., 1951.
Виникова Б. Г. О влиянии некоторых ферментных ядов на возбудимость мозгового слоя надпочечника. Л., 1949.
Гончаров Н. П. Влияние дибазола и дифенина на гипофизоадреналовую систему. Л., 1961.
Гребенкина М. А. Влияние некоторых ферментных ядов на функцию симпатического узла. Л., 1950.
Денисенко А. А. Спазмолитическое и гипотензивное действие пиридина, хинолина и их бензиловых производных. Л., 1949.
Денисенко П. П. Фармакология иодистого 1,6-гексометилен-бис-триметиламмония (гексония). Л., 1956.
Емельянова А. В. Секреция мозгового слоя надпочечника при его возбуждении. Л., 1951.
Забозлаева Г. А. Фармакологическая характеристика алкалоидоносного растения инкарвиллей ольги (Incarvillea Olgae). Л., 1955.
Заводская И. С. Влияние дифенина на проведение нервных импульсов. Л., 1951.
Збуржинский В. К. Участие рефлекторных механизмов в токсическом действии сероводорода и сернистого натрия. Л., 1955.
Игнатьева М. А. Фармакологическая характеристика нового отечественного алкалоида — триакантина. Л., 1955.
Каримов В. А. Фармакология некоторых новых алкалоидов ряда 1-метилпирролизидина. Л., 1962.
Козлов О. Д. Фармакологическая характеристика действия дибазола на нервную систему. Л., 1952.
Козырева А. А. Амбулаторно-клиническое применение дифацила при облитерирующем эндартериите. Л., 1955.
Костыгов Н. М. Влияние тиоловых препаратов (меркаптоянтарной кислоты и унитиола) на эффекты, вызываемые ртутными соединениями. Л., 1959.
Крылов С. С. Фармакологическая характеристика некоторых эстеров диэтиламиноэтанола. Л., 1953.
Кучерук А. С. Фармакологическая характеристика бенкаина. Л., 1957.
Ленкевич М. М. Влияние фенадона на высшую нервную деятельность человека и животных. Л., 1952.
Лисункин Ю. И. Фармакологическая характеристика n, n¹-метилированных фенилендиаминов. Л., 1958.
Малыгина Е. И. Влияние триметина на центральную нервную систему. Л., 1956.
Махсумов М. Н. Влияние метилдиазила, метилдифацила и их йодметилатов на функцию желудочно-кишечного тракта. Л., 1962.
Мельникова Т. А. Сравнительное действие цианидов на рецепторы каротидного синуса, симпатический ганглий и мозговой слой надпочечника. Л., 1947.
Мотовилов П. Е. Сравнительная фармакологическая характеристика некоторых алкиламиноацетильных производных. Л., 1958.
Пасков Д. С. Фармакология ББИ. Л., 1948.
Партев З. Х. Фармакологическое изучение растения сведы (Suaeda Physophora). Л., 1952.
Петропавловская А. А. Фармакология бензолина. Л., 1948.
Поляков-Станевич Н. Г. Рефлексы на дыхание при действии ваготропных ядов на область sinus caroticus. Л. 1935.
Поскаленко А. Н. Влияние некоторых ферментных ядов на чувствительность сосудов к нервным импульсам и фармакологическим веществам. Л., 1951.
Рыженков В. Е. Рефлексы с каротидных химиорецепторов на функцию коры надпочечников. Л., 1959.

Смирнов Г. П. Влияние некоторых фармакологических веществ, прерывающих рефлекторную дугу в различных ее звеньях, на тканевой обмен щитовидной железы. Л., 1957.
Старцев В. Г. Рефлексы с каротидных клубочков на пищеварительный тракт. Л., 1956.
Стройков Ю. Н. Влияние веществ, блокирующих передачу нервных импульсов на лейкоцитарную реакцию. Л., 1952.
Стройкова Н. Г. Об антагонизме коразола с наркотическими веществами в их действии на центральную нервную систему. Л., 1956.
Томилина Т. Н. Фармакология дифенилуксусного эфира диэтиламиноэтанола. Л., 1951.
У Си-жуй. Влияние сигетина на нейроэндокринные регуляторные процессы. Л., 1961.
У Сю-жун. Фармакологическая характеристика бенкаина. Л., 1957.
Хаунина Р. А. Симпатолитическое и адренолитическое действие симпатолитина. Л., 1951.
Чайковская Е. В. Фармакология четвертичных производных дифацила. Л. 1958.
Чэнь Сянь-ие. Фармакологическая характеристика новокаинимида фосфата. Л., 1956.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие. *Бирюков Д. А.* 3
К 70-летию С. В. Аничкова. *Карасик В. М.* 5

Изыскание и изучение новых нейротропных средств преимущественно центрального действия

Проницаемость гемато-энцефалического барьера для холинолитиков, содержащих четвертичный азот. *Александрова А. Е.* 9
Анализ влияния производных имидазолдикарбоновых кислот на корково-подкорковые взаимоотношения. *Бородкин Ю. С.* и *Алликметс Л. Х.* 13
Функционально-морфологические исследования действия нейротропных средств. *Вальдман А. В.* 31
Фармакологическое действие производных гомофенотиазина и гомоакридана. *Вотава З.* и *Метышева И.* 43
Исследование порога электрошока. *Гейманс К., Делануа А., Шепдрайер А.* и *Пьет* 48
Изыскание новых холинолитических веществ с преимущественным действием на центральную нервную систему в ряду аминоалкиловых эфиров бензиловой кислоты. *Голиков С. Н.* и *Кузнецов С. Г.* 53
Периодическая деятельность пустого желудка и центральная нервная система. *Гречишкин Л. Л.* 60
Экспериментальное и клиническое изучение центральных холинолитиков. *Денисенко П. П.* 67
Влияние нейротропных средств на трофические процессы. *Заводская И. С.* . . 86
Влияние фенамина и его нового производного — препарата ИЭМ-366 — на течение экспериментальной гиперхолестеринемии у белых мышей и крыс. *Исаченко В. Б.* и *Хараузов Н. А.* 95
β-аминокетоны — новая группа транквилизирующих средств. *Кнолл И.* 105
Клиническая оценка некоторых транквилизаторов, применяемых в Польше. *Кубиковский П.* 110
Влияние меридила и некоторых холинолитиков на условнорефлекторную деятельность собак. *Купалов П. С.* и *Селиванова А. Т.* 114
Влияние нейротропных веществ на эндокринные железы (краткий обзор работ, выполненных под руководством проф. С. В. Аничкова). *Поскаленко А. Н.* 121
Фармакологическое изучение коридалиса β-тетрагидропальматина. *Сюй Бин* и *Цзинь Го-чжан* 126
Влияние некоторых веществ типа транквилизаторов на моноаминооксидазу и на аксонрефлекс после введения гистамина. *Шмагель О., Рышанек К., Бишек В., Войтеховский М.* и *Шмагелова Р.* 138

Изыскание и изучение новых нейротропных средств преимущественно периферического действия

Роль симпатической нервной системы в реакциях организма на действие ионизирующих излучений при предварительном введении радиозащитных средств. *Арбузов С. Я.* 143

Влияние сердечных глюкозидов и их аглюконов на синокаротидные химиорецепторы. *Асратян С. Н.* 154

О комбинированном действии резерпина с гексонием и дигидроэрготоксином. *Безрук П. И., Оболенцева Г. В.* и *Хаджай Я. И.* 157

Фармакологический анализ химической чувствительности каротидных клубочков. *Крылов С. С.* 161

К вопросу о механизме действия местных анестетиков. *Кудряшова Н. И., Хромов-Борисов Н. В.* 171

О значении pH среды для холинолитического и холиномиметического действия некоторых третичных аминов и четвертичных аммониевых соединений. *Михельсон М. Я.* и *Фруентов Н. К.* 186

К вопросу о действии некоторых нейротропных веществ на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. *Мельникова Т. А. и Зозуля Р. Н.* 197

К фармакологии некоторых оптически активных стереоизомеров. *Мотовилов П. Е.* 206

Влияние фемеразола (3-метил-5-фенил пиразола) на действие анальгезирующих средств. *Першин Г. Н.* и *Новицкая Н. А.* 210

Об особенностях действия парамиона. *Подлесная А. И.* 215

Фармакологический анализ трофического влияния симпатической иннервации на скелетную мускулатуру. *Стройков Ю. Н.* 219

Экспериментальные исследования по фармакологии ганглиолитиков—производных полиалкилпиперидинового ряда. *Черкес А. И., Домбровская А. М., Крементуло В. А.* и *Тихоненко В. М.* 230

Приложения 246

Под редакцией
профессора **Дмитрия Андреевича Бирюкова**

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Редактор *Т. Н. Томилина*
Техн. редактор *Г. Т. Лебедева*
Корректоры: *Р. И. Гольдина* и *Е. Е. Вагунина*
Переплет художника *И. И. Литомина*

Сдано в набор 5/III 1963 г. Подписано к печати 3/VII 1963 г. Формат бумаги 70×100¹/₁₆. Бум. л. 8+0,063 вкл. Печ. л. 16+0,125 вкл. Уч.-изд. л. 18,906. Усл. л. 22,09. Тираж 2700 экз. М-20462. Заказ 421. Цена 1 р. 15 к.

Ленинградское отделение Медгиза.
Ленинград, Ф-2, ул. Рубинштейна, 18/5.
Типография № 4 Ленсовнархоза.
Ленинград, Социалистическая, 14.

Замеченные опечатки

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
43	7 снизу	метиленовой	метильной
54	формулы (I) и (II)	$(C_6H_5)_2CH\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{C}OOCHCH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ (I) $(C_6H_5)_2C(\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{O}H)COOCHCH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$. (II)	$(C_6H_5)_2CHCOOCH\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{C}H_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$; (I) $(C_6H_5)_2C(OH)COOCH\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{C}H_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ (II)
55	формула (IV)	$(C_6H_5)_2C(OH)COOC\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{H}_2CH(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ (IV)	$(C_6H_5)_2C(OH)COOC\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{H}_2CHN(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ (IV)
56	в таблице графа 2, 6 сверху	$CH_2C(CH_3)NHC_3H_7$ — изо	$CH_2C(CH_3)_2NHC_3H_7$ — изо
69	в таблице графа 2, 1 сверху	1 (5 мг/кг)	1 (25 мг/кг)
101	в таблице графа 2, 3 сверху	612,3	512,3
106	в таблице графа 4, 6 снизу	CH_3	CH_3O
106	в таблице последняя графа, 8 снизу	3,48	8,48
106	в таблице графа R_3, 4 снизу	(формула отсутствует)	CH_3O
118	в таблице графа 4, 4 сверху	—	2
128	9 сверху	менорагии	менорралгии
174	9 сверху	кислоты (IV) кото-	кислоты (IV).
174	над формулой (V)	W-диэтиламинобутирофеном (V)	ω-диэтиламинобутирофенон (V), кото-
185	7, 9, 10, 16, 18 сверху	органич. химии	общей химии

ПОД РЕД. Д. А. БИРЮКОВА

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ